

**І. С. Дягіль**

*Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна*

## **ХРОНІЧНА МІЄЛОЇДНА ЛЕЙКЕМІЯ – ВІД БЕЗНАДІЇ ДО УСПІХУ В ЛІКУВАННІ ДОСВІД ННЦРМ ТА СВІТОВЕ ВИЗНАННЯ ЗДОБУТКІВ УКРАЇНСЬКИХ ГЕМАТОЛОГІВ**

**I. S. Dyagil**

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka Street, Kyiv, 04050, Ukraine*

## **CHRONIC MYELOID LEUKEMIA – FROM HOPELESSNESS TO SUCCESS IN TREATMENT THE EXPERIENCE OF THE NNCRM AND THE WORLD RECOGNITION OF THE ACHIEVEMENTS OF UKRAINIAN HEMATOLOGISTS**

З 2001 року відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології ННЦРМ на чолі з доктором медичних наук, професором Іриною Сергіївною Дягіль займається проблемою хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), яка до 2000 року вважалася невиліковною хворобою. Діагностика та лікування було обмеженим і тому виживаність таких пацієнтів складала всього 3–5 років. У 2001 р. в світі були зареєстровані таргетні препарати інгібіторів тирозинкінази і почався бурхливий розвиток як в діагностиці, так і в лікуванні цього захворювання. І вже перші дані показали вражаючі результати лікування, що дозволило 85 % пацієнтів із ХМЛ вижити, жити і досягнувши глибокої молекулярної ремісії бути здоровими.

Більше 20 років наукова гематологічна спільнота займається різними питаннями діагностики та лікування ХМЛ, побічними реакціями, подоланням розвитку резистентності до препаратів тощо.

Щороку в Європі проводяться конференції, присвячені цим проблемам і однією з таких є міжнародна конференція Джона Голдмана, присвячена діагностиці та лікуванню хронічної мієлоїдної лейкемії: біологія та лікування. У 2023 році відбулася вже 25-та конференція, в якій взяли участь науковці та лікарі з 41 країни світу. Основна мета конференції – розгляд та дослідження біологічних

Since 2001, the Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation of the National Research Center for Radiation Medicine, headed by MD, Dr Med. Sci., Prof. Iryna Dyagil carry on with the problem of chronic myeloid leukemia (CML), which until 2000 was considered an incurable disease. Diagnosis and treatment were limited, and therefore the survival of such patients was only 3–5 years. In 2001, targeted drugs of tyrosine kinase inhibitors were registered (TKI) in the world, and a rapid development in both diagnosis and treatment of this disease began. And already the first data showed impressive results of treatment, which allowed 85 % of patients with CML to survive, live and, having achieved a deep molecular remission, be healthy.

For more than 20 years, the scientific hematological community has been engaged in various issues of diagnosis and treatment of CML, side reactions, overcoming the development of resistance to preparations, etc.

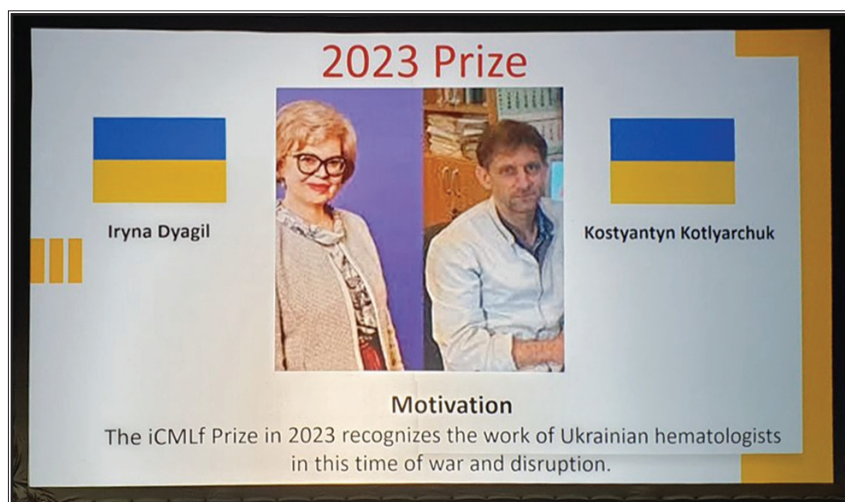
Every year in Europe, conferences dedicated to these problems are held and one of them is the John Goldman International Conference on Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Treatment. In 2023, the 25th conference was held, in which scientists and doctors from 41 countries of the world took part. The main goal of

і молекулярних маркерів при ХМЛ, пошук нових таргетних мішеней терапії, а також можливість спілкування та обговорення важливих питань в цьому напрямку.

Крім цього, щорічно проводиться нагородження відомих вчених преміями засновників цієї конференції Дженет Ровлі, Джона Голдмана та Міжнародної фундації хронічної мієлоїдної лейкемії (International Chronic Myeloid Leukemia Foundation, iCMLf). Премія iCMLf відзначає видатний внесок у вдосконалення лікування ХМЛ у складних умовах країн з низьким і середнім рівнем доходу з нерівним доступом до моніторингу та лікування. Цього року конференція проводилася у Mandelieu-La Napoule, Франція, і премією iCMLf 2023 було відзначено двох українських лікарів-гематологів: Ірину Сергіївну Дягіль, доктора медичних наук, професора, завідувача відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології ННЦРМ та Костянтина Богдановича Котлярчука – лікаря гематолога вищої категорії, завідувача гематологічного відділення Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН (ІПКТМ), які були відібрані науковим комітетом, експертами та радниками Міжнародної фундації хронічної мієлоїдної лейкемії.

the conference is to review and research biological and molecular markers in CML, search for new targets for therapy, as well as an opportunity to communicate and discuss important issues in this direction.

In addition, famous scientists are annually awarded with awards by the founders of this conference, Janet Rowley, John Goldman, and the International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iCMLf). The iCMLf Award recognizes outstanding contributions to improving CML in the challenging settings of low- and middle-income countries with unequal access to monitoring and treatment. This year, the conference was held in Mandelieu-La Napoule, France, and the iCMLf 2023 award was awarded to two Ukrainian hematologists: Iryna Dyagil, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation of the Institute of Clinical Radiology of the National Research Center for Radiation Medicine, and Kostyantyn Kotlyarchuk – a Hematologist of the highest category, Head of the Hematology Department of the Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine (IPKTM), who were selected by the scientific committee, experts and advisers of the International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iCMLf).



Нагороду українським лікарям вручив Джузеппе Сагліо, професор внутрішньої медицини та гематології Туринського університету, Італія, який неодноразово підтримував власною участю, чудовими доповідями гематологічні конференції, які проводилися ще до війни в Україні.

Що зробили за весь цей період в Україні? Перш за все були спроби застосування інгібіторів тирозинкінази (ІТК) для лікування пацієнтів з ХМЛ в рамках гуманітарної допомоги через МАХ ор-

The award to Ukrainian doctors was presented to Giuseppe Saglio, professor of Internal medicine and hematology at the University of Turin, Italy, who repeatedly supported hematology conferences held in Ukraine even before the war with his own participation and excellent reports.

What did you do in Ukraine during this entire period? First of all, there were attempts to use tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of patients with CML as part of humanitarian aid through the



ганізацію, куди були залучені дві установи НПМН України – ННЦРМ (Київ) та ІПКТМ (Львів). Близько 80 хворих отримали таргетну терапію з позитивним успіхом, а гематологи мали нагоду роботи з технологічно новим препаратом, який не є цитостатиком, а діє тільки на патологічні клітини, не чіпаючи здорові. Далі була участь українських гематологів у проведенні декількох міжнародних клінічних досліджень з лікування ХМЛ імаїнібом у стандартних і високих дозах, бозутінібом. В 2008 році за підтримки МОЗ України компанія «Новартис» ініціювала програму «Право на життя» – зберігаючого лікування ІТК пацієнтам України з діагностованим ХМЛ. Для входу в програму був проведений молекулярний скринінг понад 1000 осіб для підтвердження діагнозу. Такий підхід заклав основи діагностики в Україні, коли одночасно окрім аналізу крові, підрахунку мієлограми, цитогенетичного дослідження, проводилось визначення типу транскрипту якісним методом ПЛР і визначення рівня патологічних клітин з BCR/ABL1 кількісним методом ПЛР (у подальшому кількісний метод використовувався для моніторингу відповіді на терапію). Завдяки такому підходу в Україні створилися декілька діагностичних лабораторій – в ННЦРМ та ІПКТМ, які й здійснювали діагностику та моніторування лікування.

З метою підготовки гематологів та пацієнтів до цієї програми проведені численні школи для

MAX organization, which involved 2 institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine – NRCRM (Kyiv) and IPKTM (Lviv). About 80 patients received targeted therapy with positive success, and hematologists had the opportunity to work with a technologically new drug, which is not a cytostatic, but acts only on pathological cells, without affecting healthy ones. Next was the participation of Ukrainian hematologists in conducting several international clinical trials on the treatment of CML with imatinib in standard and high doses, bosutinib. In 2008, with the support of the Ministry of Health of Ukraine, the company «Novartis» initiated the «Right to Life» program – maintenance treatment of TKI for Ukrainian patients diagnosed with CML. To enter the program, molecular screening of more than 1,000 people was carried out to confirm the diagnosis. This approach laid down the foundations of diagnostics in Ukraine, when, in addition to blood analysis, myelogram calculation, and cytogenetic research, the transcript type was determined by the qualitative PCR method and the level of pathological cells with BCR/ABL1 was determined by the quantitative PCR method (in the future, the quantitative method was used to monitor the response to therapy). Thanks to this approach, several diagnostic laboratories were created in Ukraine – in the National Center for Radiation Medicine and the Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, which carried out diagnostics and treatment monitoring.

In order to prepare hematologists and patients for this program, numerous schools for patients were held with-

пацієнтів в рамках пацієнтської організації «Крапля крові» та 12 науково-практичних конференцій з міжнародною участю із залученням світових фахівців Європи для лікарів, на яких проводилося роз'яснення мети програми та її кінцевих цілей. Завдяки такому підходу для пацієнтів з ХМЛ в Україні стали доступними всі відомі методи діагностики: цитогенетичні та молекулярно-генетичні, окрім визначення мутаційного статусу, а також за підтримки МОЗ України основні ІТК, зареєстровані в світі. Пацієнти отримали змогу проводити діагностику та лікування згідно зі світовими стандартами ХММ і оцінка ефективності лікування на іматинібі показала високу ефективність, виживаність хворих через 10 років терапії досягла 78 %, що відповідає міжнародній практиці.

У 2009 році ННЦРМ став членом European LeukemiaNet (ELN), в 2010 році до неї приєднався ІПКТМ. Все дало можливість залучити ННЦРМ до виконання міжнародних грантів: EUTOS for CML, the EUTOS population-based registry, Pregnancy in CML.

За імплементацію цієї роботи в рутинну практику українських гематологів професор І. С. Дягіль у 2016 році отримала нагороду «ELN Merit Award».

in the framework of the patient organization «Drop of Blood» and XII scientific and practical conferences with international participation involving world specialists from Europe for doctors, at which the purpose of the program and its final results were explained objectives. Thanks to this approach, all known diagnostic methods have become available for patients with CML in Ukraine: cytogenetic and molecular genetic, in addition to determining the mutational status, and with the support of the Ministry of Health of Ukraine, the main TKIs are registered in the world. Patients were able to carry out diagnosis and treatment according to world standards of CML, and the evaluation of the effectiveness of treatment with imatinib showed high efficiency, the survival rate of patients after 10 years of therapy reached 78%, which corresponds to international practice.

In 2009, the NRCRM became a member of the European LeukemiaNet (ELN), and in 2010, the IPKTM joined it. Everything made it possible to involve the NRCRM in the implementation of international grants: EUTOS for CML, the EUTOS population-based registry, Pregnancy in CML.

For the implementation of this work in the routine practice of Ukrainian hematologists, Professor Iryna Dyagil in 2016 received the ELN Merit Award.



Одночасно почалося виконання двох міжнародних договорів про співробітництво з важливих питань діагностики ХМЛ: із Йенським університетом (Німеччина) щодо дослідження мутаційного статусу у опромінених пацієнтів з ХМЛ та Дитячим інститутом раку (Австрія) щодо лейкемічних стовбурових клітин

At the same time, the implementation of two international agreements on cooperation on important issues of CML diagnostics began: by the University of Jena (Germany) regarding the study of mutational status in irradiated patients with CML and by the Children's Cancer Institute

при ХМЛ. Дякуючи таким заходам зросла публікаційна активність у рейтингових виданнях світу.

Враховуючи отримані світові та власні дані ННЦРМ став широко займатися проблемами гепато- та кардіотоксичності у пацієнтів, які тривало лікуються ІТК, і ці дані були широко розпубліковані.

Науковці ННЦРМ та ІПКТМ широко займалися разом із іноземними фахівцями дослідженням перебігу вагітності у пацієнтів ХМЛ. Було доведено, що лікування таргетною терапією цієї когорти хворих дає великий шанс на продовження роду без розвитку якихось ускладнень для матері та дитини, але під ретельним спостереженням фахівця-гематолога. Так прослідковано більше 30 пологів з благополучним розрешенням.

Враховуючи тривалий прийом ІТК пацієнтами ХМЛ при збереженні тривалої глибокої молекулярної ремісії є можливість повної відміни препарату і моніторингу стабільної відповіді без лікування (TFR). Спроби такої відміни було запроваджено у близько 50 осіб, більшість з яких продовжують знаходитися без терапії і мають хорошу якість життя. Декілька пацієнтів були змушені повернутися до терапії у зв'язку з розвитком молекулярного рецидиву.

Широкомасштабна війна Росії проти України внесла свої корективи в тактику ведення пацієнтів з ХМЛ: порушився доступ до спеціалізованої медичної допомоги за рахунок великої міграції населення за межі області, на деякому етапі – відсутність діагностики на етапі діагностики, моніторингу у відповідні терміни, відсутність препаратів на місцях, страх залишитися без лікування тощо. Через декілька місяців відновилися всі необхідні процедури і пацієнти стали отримувати ІТК в місцях вимушеного переселення, в тому числі й за кордоном, стали доступними діагностика на момент встановлення діагнозу і моніторинг відповіді на лікування.

Таким, чином незважаючи на нелегкі умови для проведення своєчасної діагностики та лікування пацієнтів з ХМЛ в Україні, країна повертається до світових стандартів ведення цієї когорти хворих. Регулярно проводяться школи для пацієнтів з ХМЛ, науково-практичні конференції для лікарів із висвітленням всіх актуальних питань з проблеми. ННЦРМ планує апробацію та впровадження визначення мутаційного статусу для усіх пацієнтів з резистентними та рефрактерними формами ХМЛ для підбору специфічної терапії у кожному окремому випадку.

(Austria) regarding leukemic stem cells in CML. Thanks to such measures, the publishing activity in the world's rating publications has increased.

Scientists of the NRCRM and IPKTM, together with foreign specialists, were widely engaged in researching the course of pregnancy in CML patients. It was proven that the treatment of this cohort of patients with targeted therapy gives a great chance for procreation without the development of any complications for the mother and the child, but under the careful supervision of a hematologist. Tracked more than 30 births have been followed with a successful resolution.

Taking in to account the long-term use of TKI by CML patients while maintaining a long-term deep molecular remission, there is a possibility of complete withdrawal of the drug and monitoring of a stable response without treatment (TFR). Attempts at such a withdrawal were implemented in about 50 people, most of whom continue to be without therapy and have a good quality of life. Several patients had to return to therapy due to the development of molecular relapse way.

The large-scale war of Russia against Ukraine made adjustments to the tactics of managing patients with CML: access to specialized medical care was disrupted due to large population migration outside the region, at some stage the lack of diagnosis at the stage of diagnosis, monitoring in the appropriate terms, lack of drugs on the ground, fear remain without treatment, etc. A few months later, all necessary procedures were resumed and patients began to receive TKIs in places of forced resettlement, including abroad, diagnostics at the time of diagnosis and monitoring of response to treatment became available.

Thus, despite the difficult conditions for timely diagnosis and treatment of patients with CML in Ukraine, the country is returning to global standards of management of this cohort of patients. Schools for patients with CML, scientific and practical conferences for doctors covering all relevant issues related to the problem are regularly held. The NRCRM plans to approve and implement the determination of mutational status for all patients with resistant and refractory forms of CML for the selection of specific therapy in each individual case.