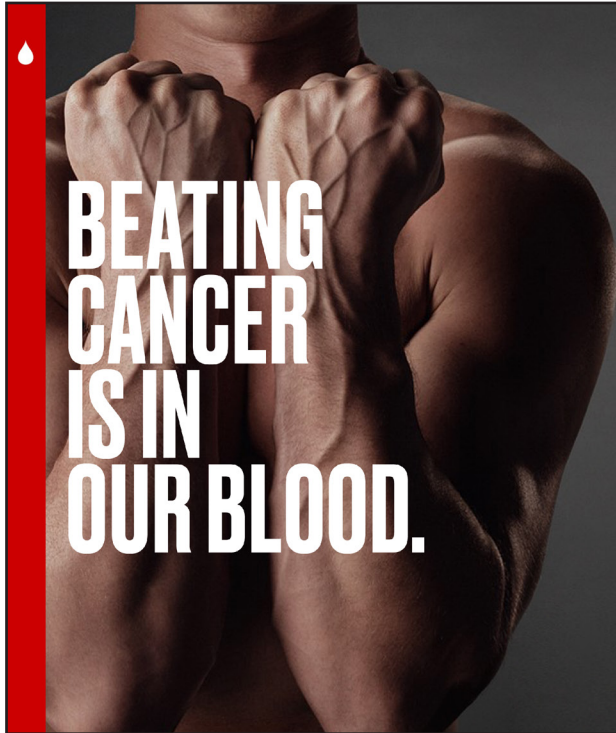


הטקסט הבא הוא תרגום של התעתיק של מצגת מוקלטת זו. התעתיק המקורי נערך לקריאות לפני התרגום. התמונות של השקופיות אשר תוצגנה במהלך המצגת נכללות גם הן, באנגלית, לעיון תכנים ועיון חזותי.



**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**

**INSIGHT INTO
CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA (CML)**

Stuart Goldberg, MD
Chair, Division of Outcomes Research
John Theurer Cancer Center
Associate Professor, Medicine
Hackensack Meridian School of Medicine
Hackensack, NJ

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY*

שקופית 1: תובנות בנוגע ללוקמיה מיאלואידית כרונית (CML, באנגלית)

מפעיל:

שלום לכולם, ברוכים הבאים לתוכנית החינוך המקוונת והטלפונית הניתנת היום בחינם והנקראת **תובנות בנוגע ללוקמיה מיאלואידית כרונית**. יש לי את הכבוד להציג את המנחה שלכם, הגב' פיגרוואה-ריברה.

ליזט פיגרוואה-ריברה:

שלום וברוכים הבאים. בשם האגודה ללוקמיה ולימפומה (Leukemia & Lymphoma Society, LLS), אני רוצה לקדם את כולכם בברכה. יש לנו למעלה מ-1200 משתתפים מכל רחבי ארצות הברית, ומכ-18 מדינות נוספות ברחבי העולם.

תודה מיוחדת לדר' סטיוארט גולדברג אשר העניק לנו בנדיבות מזמנו וממומחיותו והנמצא אתנו כאן היום, במיוחד במהלך זמנים עמוסי אירועים אלו.

כעת, אני שמחה להציג את ג'וסף אנואי, שחקן, שחקן כדורגל לשעבר וכוכב ב-WWE (World Wrestling Entertainment). הרבה מכם אולי מכירים אותו בשם הבמה שלו, רומן ריינס. רומן רוצה כעת להגיד כמה מילות ברכה.

רומן ריינס:

השם שלי הוא ג'ו. הרבה מכם אולי מכירים אותי ככוכב ה-WWE, רומן ריינס. בחודש אוקטובר 2018, פסעתי על הבימה והודעתי לזירה מלאה באנשים, ולמיליוני אנשים אשר צפו בטלוויזיה, שאני חייב לוותר על התואר שלי כאלוף WWE העולמי אשר עברו עבדתי כל כך קשה, על מנת לקחת זמן כדי להילחם עם הלוקמיה, אשר חזרה לאחר 11 שנים של הפוגה. לראשונה, ניתנה לי אבחנה של לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML, באנגלית) בשנת 2007, בגיל 22. בדומה אליכם, אני מכיר היטב את האפקטים הנלווים לסרטן הדם ועד כמה חשוב להיות בעל מערכת תמיכה טובה וגישה אל מידע מהימן.

בשנה שעברה, ה-WWE ואני חברנו אל ה-LLS במלחמה נגד הסרטן. אנו גאים להיות שותפי ה-LLS בכדי לתמוך בעבודה אותה הם מבצעים עבור חולי סרטן הדם, המשפחות שלהם והמטפלים בהם, ועל מנת להניע קדימה את המחקר פורץ הדרך למציאת התרופה לסרטן. אני גאה במיוחד ביוזמת הילדים של ה-LLS, המתייחסת לצורך החשוב של אפשרויות טיפול טובות יותר ויעילות יותר עבור חולי סרטן דם פדיאטריים ברחבי העולם.

המסע האישי שלי עם הלוקמיה נתן לי השראה לעשות את כל מה שביכולתי על מנת לעזור לחולי סרטן אחרים. אני יודע מניסיון אישי עד כמה קשה להתמודד עם סרטן ואני רוצה להראות לאנשים שאפילו מישהו כמוני עלול לקבל מכה חזקה ממנו. אבל, עם הטיפול והתמיכה הנכונים, אנו יכולים להכות חזרה ולהמשיך לנוע קדימה. השותפות שלי עם ה-LLS היא חלק מן המחויבות שלי להמשיך להילחם עבור מטופלי הסרטן ומשפחותיהם.

היום, יש לכם את ההזדמנות ללמוד מדר' סטיוארט גולדברג, המנדב מזמנו האישי כדי לדבר כאן אתכם. אנו מעריכים את המסירות שלכם לתמוך במשימת ה-LLS ואת המחויבות שלכם לטיפול במטופלים החיים עם סרטן הדם.

תודה לכם שהצטרפתם אלינו.

ליזט פיגוראה-ריברה:

אני רוצה להודות שוב לרומן עבור התמיכה ושיתוף הפעולה שלו. אתם יכולים למוצא מידע נוסף אודות המסע שלו עם ה-CML בפודקאסט האחרון שלנו אשר פורסם ביום העולמי ללוקמיה מיאלואידית כרונית (יום ה-CML העולמי), לפני יומיים. אתם יכולים להאזין לפרק זה באופן מקוון באתר www.TheBloodline.org (באנגלית).

אנו רוצים גם להכיר ולהודות ל- Takeda Oncology, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis ו-Takeda Oncology עבור התמיכה בתוכנית זו.

אם אתם משתתפים ביום באופן מקוון, שקופיות המצגת של דר' גולדברג תוצגנה במהלך ההקשבה בתוכנית. ממחר, אתם יכולים גם לראות או להדפיס את השקופיות ולהקשיב להקלטה של המצגת באתר www.LLS.org/Programs (עמוד האינטרנט, תוכנית השמע ושקופיות המצגת הם כולם באנגלית).

לאחר המצגת, אנו נשיב לשאלות הצופים.

כעת אני שמחה להציג את דר' סטיוארט גולדברג, ממרכז הסרטן John Theurer, בבית הספר לרפואה Hackensack Meridian, בהאקנסק, ניו ג'רזי. דר' גולדברג, אני מתכבדת להפקיד בידך את הנחיית התוכנית.

דר' סטיוארט גולדברג:

תודה לכולם, זהו כבוד בשבילי להיות מסוגל לדבר על לוקמיה מיאלואידית כרונית בשם ה-LLS. אני רוצה להתחיל בלהודות ל-LLS, לא רק עבור כבוד זה, אלא גם עבור כל העבודה הנהדרת שלכם כתומכים במטופלים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית וסוגים אחרים של סרטן הדם. אני מקווה שרבים ממכם מבינים שכל הכספים אשר נתרמו הם למעשה לטובתכם הישירה, בגלל שהמענקים אשר ניתנו לחוקרים עזרו לפתח את תרופת האימטיניב (או Gleevec®) אשר אולי הרבה ממכם נוטלים. לכן, זהו אחד מן המקרים הללו בהם יש לנו קשר ישיר בין התרומות למטופלים ופיתוח של טיפול שכעת עובד. וכעת, בואו נדבר מעט על לוקמיה מיאלואידית כרונית, איך אנחנו מצליחים במסע הגדול הזה ואיך אנו עושים דברים נהדרים עבור רבים מן המטופלים שלנו.

DISCLOSURES
Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

Stuart Goldberg, MD, has affiliations with COTA, Inc., for Equity.

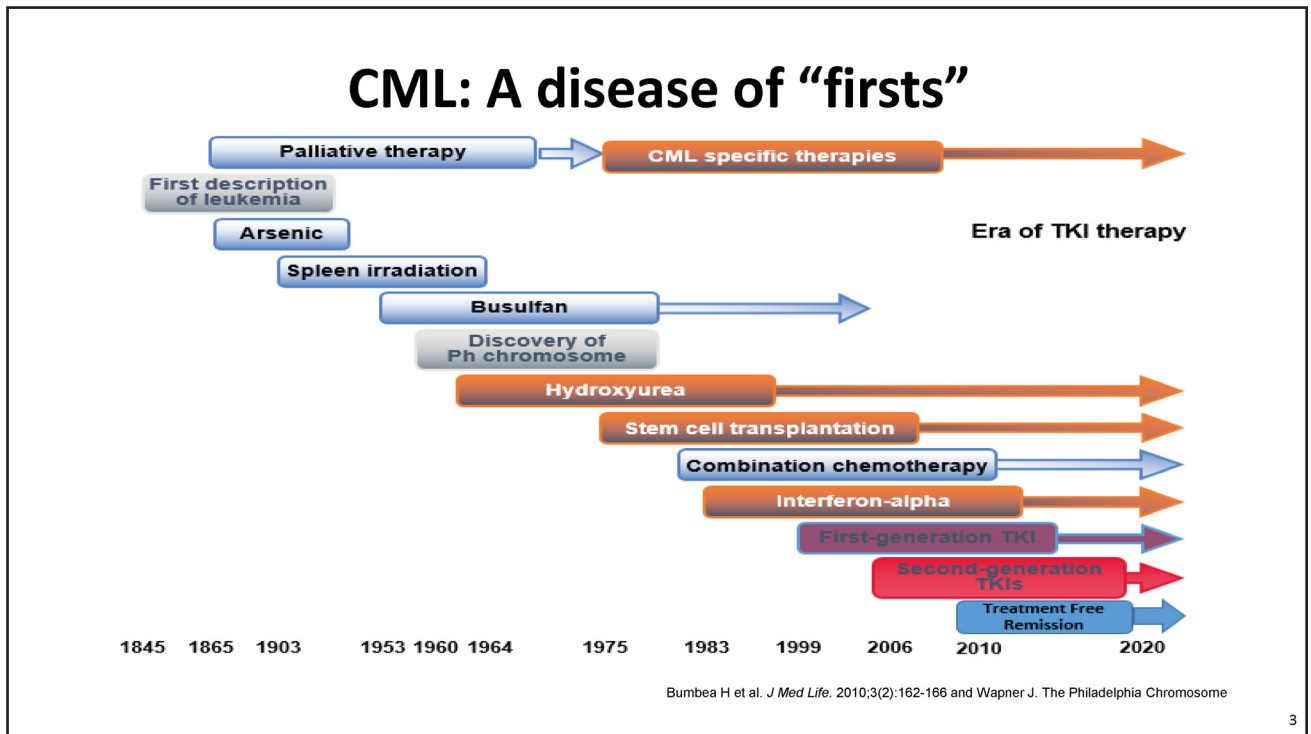
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY™ 2

שקופית 2: גילוי נאות

דר' גולדברג:

בואו נתחיל עם הגילויים שלי. למעשה, אני עובד עבור חברה המבצעת מחקר נתונים רפואיים הנקראת COTA, אבל דבר זה לא ישפיע על התוכנית שלנו היום.

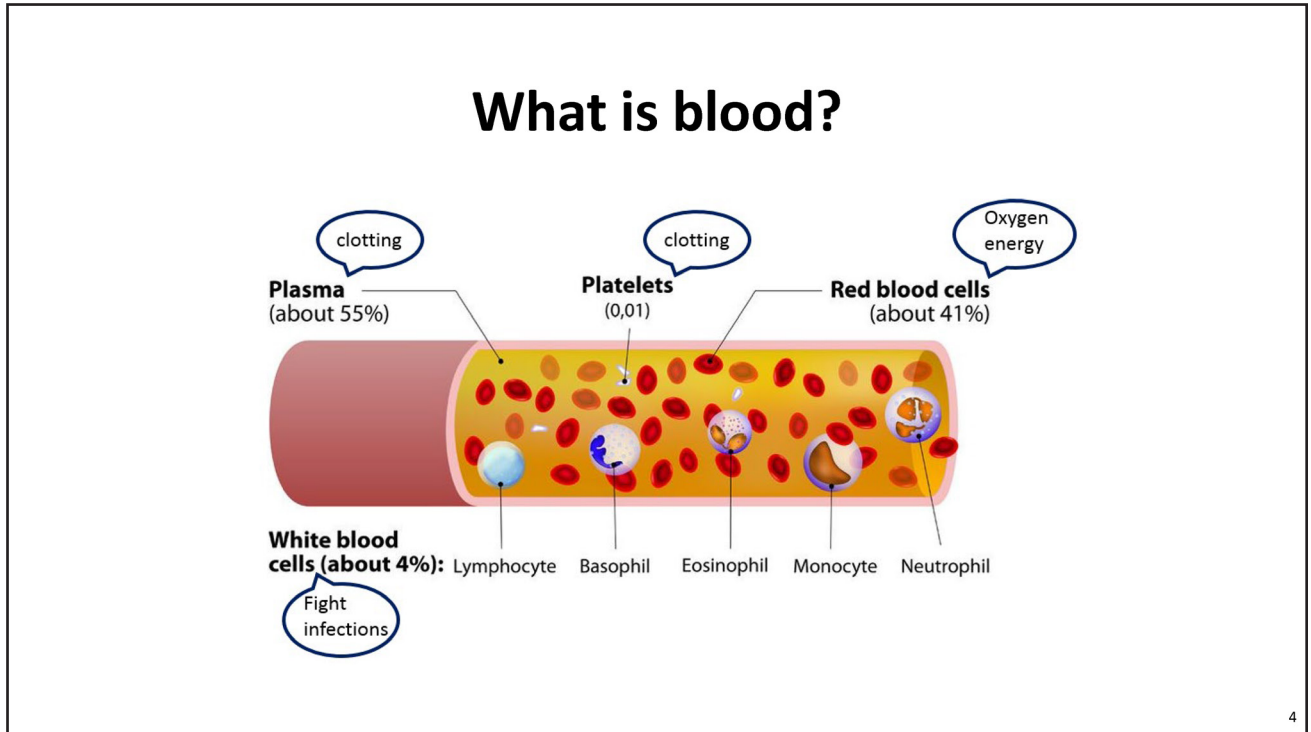


שקופית 3: CML: מחלה של “פעמים ראשונות”

ובכן, היכן להתחיל? למעשה, תמיד טוב להביט לאחור על ההיסטוריה על מנת להבין את העתיד והכי טוב להבין את המקום בו הייתם. לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML, באנגלית) היא למעשה אחת מן המחלות הללו עם היסטוריה מאוד, מאוד צבעונית. פעמים רבות היא נקראה מחלה של “פעמים ראשונות”. אתם יכולים לראות משקופית זו שמחלה זו התגלתה לראשונה, או תוארה לראשונה, בשנות הארבעים של המאה ה-19. בהתחלה, אחד מן השימושים היעילים של הכימותרפיה היה התרופה ארסניק, רעל. אנו עדיין משתמשים בו כיום עבור חלק מן המטופלים הסובלים מ-CML, אבל השימוש בו שכיח יותר עבור מחלות לוקמיה חריפות. תרופה זו למעשה עבדה, היא עזרה במעט. לאחר מכן אנו עדים להקרנת הטחול, בשנים הראשונות של המאה ה-20. אבל, פריצת הדרך האמיתית והשינוי האמיתי בניהול ה-CML הגיעו בשנים הראשונות של שנות ה-60 של המאה הקודמת, עם הגילוי של כרומוזום פילדלפיה, עליו נרחיב בהמשך.

לאחר מכן ניתן לראות את הופעת התרפיות הביולוגיות, כגון אינטרפרון, בשנות ה-70 וה-80. זהו אחד מן השימושים הראשונים בתרפיה ביולוגית, העושה שימוש בכימיקל טבעי על מנת לגרות את המערכת החיסונית להילחם בלוקמיה. ואז, בשנות ה-80 וה-90 של המאה ה-20, טיפול חדש עלה, השתלת מח העצם והוא היווה את הטיפול המרפא העיקרי הראשון עבור CML. למעשה, עד לשנת 2000, הסיבה השכיחה ביותר להשתלות מח העצם בארצות הברית הייתה עבור הטיפול ב-CML. ה-CML אפילו שינתה את הדרך בה אנו חושבים בנוגע להשתלות, בגלל שלמדנו שאלו לא היו המינונים הגדולים של הכימותרפיה בהם נעשה שימוש בהשתלה, אלא למעשה התאים החדשים של התורם, המערכת החיסונית, אשר נלחמו במחלת הסרטן. והדבר הוביל לדרכים חדשות בהן חשבנו על כל ההשתלה, תאי דם לבנים מתורמים, הנקראים גם מיני-השתלות. ה-CML אחראית למהפכה בדרך בה אנו חושבים על השתלות.

ואז, כאשר המאה השתנתה, כאשר נכנסנו אל המאה ה-21, פריצת הדרך הגדולה ביותר הייתה הגילוי של תרפיית המטרה הנקראת אימטיניב, או מעכבי טירוזין קינאז (TKIs, באנגלית), המטפלת באופן ישיר בחלבון האיחוי של ה-CML. כעת, בואו נרחיב בנושא.



שקופית 4: מהו דם?

לפני שנוכל באמת לדבר על CML, אנו צריכים להבין מהו דם. כעת, רבים ממכם חושבים שהדם הוא החומר האדום הזורם דרך העורקים והורידים שלנו, אבל הדם הוא חומר הרבה יותר מסובך; יש לו ארבעה מרכיבים עיקריים. כמובן, יש את תאי הדם האדומים והתפקיד שלהם הוא להיות המשאיות הנושאות את החמצן והאנרגיה. הם אלו המעניקים לנו את החוזק שלנו. הם נושאים חמצן מן הריאות, מזינים את השרירים והרקמות שלנו ומאפשרים שתהיה לנו את האנרגיה להלך ולעשות את הדברים אותם אנו רוצים לבצע. אנו מודדים את כמות הדם במה שנקרא המוגלובין וישנו בערך גרם אחד של המוגלובין לכל שתי כוסות של דם. לגברים יש בערך 14 גרם של המוגלובין, או למעשה 28 כוסות של דם, בעוד שלנשים יש כ-12 גרם המוגלובין, או 24 כוסות של דם על מנת לספק את האנרגיה הזו.

המרכיבים העיקריים הבאים הם תאי הקרישה, הנקראים טסיות דם, והחלק הנוזלי של הדם, הנקרא פלסמה. טסיות הדם הן כמו לבנים האוטטמות את החור כאשר אנו נפצעים והסרום (הפלסמה) הוא הדבק המחזיק את טסיות הדם במקומן. ספירה נורמלית של טסיות דם היא בין 150,000 ל-400,000, ובמטופלים אשר אובחנו לאחרונה כחולי CML אנו מעניקים תשומת לב יתרה לספירת טסיות הדם. דבר זה הוא בגלל שאם ספירת טסיות הדם היא גבוהה מאוד, הרופאים מבינים מכך שהמחלה היא אגרסיבית יותר. דבר זה הוא למעשה חלק ממערכת הדירוג המשמשת להעריך את המחלה בפעם הראשונה בה אנו רואים את המטופל; אנו מסתכלים על ספירת טסיות הדם בניגוד לספירת תאי הדם הלבנים.

המרכיב הרביעי העיקרי של הדם הוא תאי הדם הלבנים. הם חלק עיקרי של מערכת החיסון, החלק השומר עליכם מזיהומים והנלחם בזיהומים שכבר יש לכם.

כפי שתוכלו לראות בחלק התחתון של השקופית, ישנם סוגים שונים של תאי דם לבנים. בגלל שאם אתם בונים צבא על מנת להילחם במשהו, אתם לא תביאו חיילים בלבד, יהיו לכם חלקים שונים בצבא זה. לכן, בצד ימין הקיצוני, תוכלו לראות משהו הנקרא נייטרופיל, הכדור הלבן עם השריבוט באמצע. הוא נקרא נייטרופיל, או פולי-נייטרופיל או גרנוולוציט - יש לו הרבה שמות, אבל זהו תא המיאלואיד העיקרי הנלחם בבקטריות. זהו תא הדם הלבן הלוחם בכל יום בבקטריות וזהו למעשה התא המושפע במהלך מחלת ה-CML.

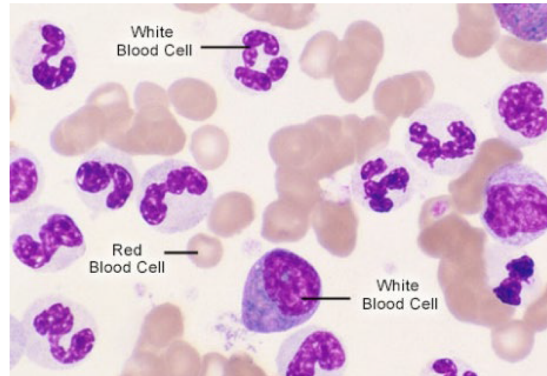
ישנם תאי דם לבנים נוספים להם פונקציות שונות. לדוגמה, בחלק השמאלי הקיצוני, אתם יכולים לראות את הלימפוציט. ישנם שני סוגים עיקריים של לימפוציטים, לימפוציטי B ולימפוציטי T הנקראים גם תאי B ותאי T. תאי ה-B הם כמו גנרלים הזוכרים זיהום ישן ולאחר מכן מחסלים את הנוגדנים על מנת שהזיהום המסוים לא יחזור על עצמו. לכן, זה כמו שהם זוכרים קרב ישן ועל בסיס זה הם יוצרים נוגדנים אשר יילחמו במחלה. אתם שומעים הרבה על נוגדנים כיום בגלל מחלת הקורונה (COVID). במחלת הקורונה, תאי ה-B עומדים לקבל חינוך באמצעות חיסון.

סוג אחר של לימפוציטים הם תאי ה-T, הם המרגלים אשר יוצאים ומחפשים זיהומים. אנו לא שומעים הרבה על תאי T כאשר אנו מדברים עם CML. ישנו משהו הנקרא תרפיית תאי CAR T או השתלות. טיפולים אלו עומדים במרכז בסוגים אחרים של לוקמיה, בהם אנו מלמדים את תאי ה-T הללו להילחם בסוגים אחרים של סרטן. אבל עבור טיפולי CML, זה לא משהו שאותו יכולנו לחקור בגלל עניינים רפואיים וטכניים.

טוב, כעת אנו יודעים מהו הדם. השאלה הבאה היא: מה היא CML? ובכן, בואו נפרט על מחלת לוקמיה מיאלואידית כרונית.

What is Chronic Myeloid Leukemia ?

- Leukemia: “white blood” cancer
- Myeloid (Myelogenous): type of white blood cell
- Chronic (vs Acute): aggressiveness of cancer: “numbers not function”



5

שקופית 5: מהי לוקמיה מיאלואידית כרונית?

המילה 'לוקמיה' ביוונית עתיקה פירושה דם לבן, לכן סוגי הלוקמיה הם סוגי סרטן של תאי הדם הלבנים. אם יש לכם לוקמיה, תאי הדם הלבנים אשר מהווים חלק מן המערכת החיסונית שלכם הם כרגע לא נורמליים, או שהגוף מייצר מספר יותר מדי גדול שלהם או שהם לא מיוצרים כהלכה. בכל מקרה, זהו הסרטן של תאי דם לבנים אלו, תאי המערכת החיסונית. בקשר למילה מיאלואיד, הזכרתי שקיימים סוגים שונים של תאי דם לבנים. תאי המיאלואיד הם תאי המערכת החיסונית הנלחמים בבקטריות. לכן, לוקמיה מיאלואידית היא סרטן של התאים המיאלואידים, או של תאי הדם הלבנים הנלחמים בבקטריות. ולבסוף, המילה החשובה ביותר היא 'כרונית'. אינני מתכוון לכרוני כאל דבר הנמשך לאורך זמן רב, אלא לכרוני כמושג רפואי, בנבדל ממחלות הלוקמיה החריפות. אנו מדברים על כמה אגרסיביות המחלה. במחלות הלוקמיה הכרוניות, מה שאתם רואים הן רמות גבוהות של תאי דם לבנים הנראים נורמליים אשר למעשה עובדים. במחלות הלוקמיה החריפות, אנו רואים בעיות בתפקוד התאים, רמות גבוהות של תאים לבנים אשר נראים לא תקינים ומכוערים תחת המיקרוסקופ ואשר אינם מתפקדים כראוי. תאים אלו נקראים בלאסט או תאי בלאסט. אתם לא רוצים לשמוע רופאים מדברים על תאי בלאסט, בגלל שהם תאי דם לבנים אשר אינם מתפקדים. מטופלים עם מספר רב של תאי בלאסט אינם יכולים להילחם בזיהומים בצורה טובה ויש להם בעיות בעקבות זאת.

לכן, בקיצור, לוקמיה מיאלואידית כרונית היא סרטן של תאי הדם הלבנים, היכן שיש לכם מספר מאוד גדול של תאים מיאלואידים בעלי מראה בריא, מתפקדים והנלחמים בבקטריות. זוהי הגדרת ה-CML מנקודת מבט כללית. אבל, איך אנו יודעים שמדובר ה-CML ולא במחלה אחרת הגורמת לייצור יתר של תאי דם לבנים? לשם כך, אנו יכולים להביט אל תוך התאים.

The Philadelphia Chromosome

**The Philadelphia Chromosome (and the protein bcr-abl) is the cause of CML.
It is acquired (not hereditary) and largely unknown why it develops**

שקופית 6: כרומוזום פילדלפיה

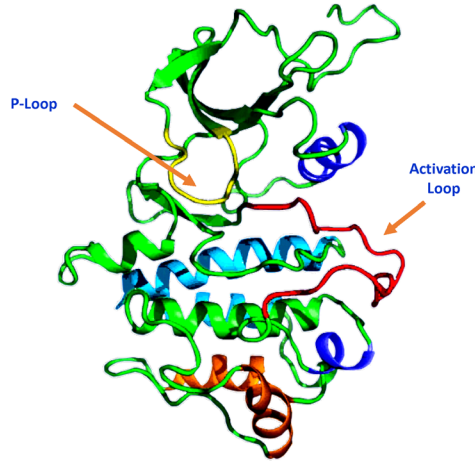
בכל תא בגוף שלכם ישנם כרומוזומים וגנים האומרים לתא מה עליו לעשות - למעשה, לאיזה סוג של תא עליו להפוך ואיך להפוך להיות תא זה. לכן, כרומוזומים אלו אומרים לגוף ואומרים לכל תא מהו התפקיד או הפונקציה שעליו לבצע.

בסוף שנות ה-50 ותחילת שנות ה-60 של המאה העשרים, החוקרים החלו ללמוד אודות גנטיקה. הם היו מסוגלים להביט אל תוך התאים ולראות תמונות של התאים. בחלק הימני של שקופית זו אתם יכולים למעשה לראות תבנית גנים מלאה עבור זכר. הסיבה בגללה אני יודע שמדובר בזכר היא שהיכן שאתם רואים את שני התאים האחרונים בחלק הימני התחתון, אחד הוא גדול והשני הוא קטן. הגדול הוא X והקטן הוא Y, דבר האומר לי שזהו תא דם מאדם זכר. אבל מה שאתם גם רואים, באמצעות שני החיצים האדומים, הם כרומוזומים מספר 9 ו-22, אשר גם מוגדלים בתמונות בצד השמאלי של השקופית. מה שקרה הוא, שבתחילת שנות ה-60 של המאה הקודמת, חוקרים בעיר פילדלפיה הביטו על תאי דם ותאי מח עצם של חולים בלוקמיה מיאלואידית כרונית. הם הבחינו שכרומוזום מספר 22 הפך להיות מאוד קצר, והם קראו לכך "כרומוזום פילדלפיה". הם גילו שלאנשים הסובלים מלוקמיה מיאלואידית כרונית יש כרומוזום מספר 22 שהוא מאוד קצר, דבר שאיננו נורמלי.

במהלך השנים הבאות למדנו שגם כרומוזום מספר 9 גדל במקצת. לכן, מה שקרה למעשה הוא שחלק מכרומוזום מספר 9 התנתק ונצמד לכרומוזום מספר 22 ושחלק מכרומוזום מספר 22 התנתק ונצמד לכרומוזום מספר 9. למעשה, קצוות הכרומוזומים הללו החליפו מקומות, אבל זו לא הייתה החלפה שווה. מספר 22 קיבל את הקצה הקצר והפך להיות קטן יותר, וזה מה שהם ראו: כרומוזום פילדלפיה.

כעת, מה עושים הכרומוזומים? כרומוזומים אומרים לגוף שלכם לייצר חלבונים ולמעשה, לתפקד. מה שקרה כאן הוא יצירה של גן חדש לגמרי, בגלל שהחלק החדש של מספר 9 ומספר 22 נצמדו ביחד ויצרו "משפט" חדש בהוראות אשר ניתנו לגוף לייצר חלבון, חלבון שבדרך כלל איננו קיים בבני אדם. חלבון זה נקרא חלבון BCR-ABL, אותו אתם יכולים לראות בשקופית הבאה.

The bcr-abl fusion protein



- The Philadelphia Chromosome codes for the bcr-abl fusion protein
- This abnormal protein turns on the cell and causes cancer cells to grow rapidly.
- Blocking the function of the bcr-abl protein slows the disease
- Measuring bcr-abl transcripts in the blood or bone marrow allows monitoring of disease status

1. Sawyers CL. *N Engl J Med.* 1999;340:1330-1340.
2. Melo JV, Deininger MWN. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:545-568.

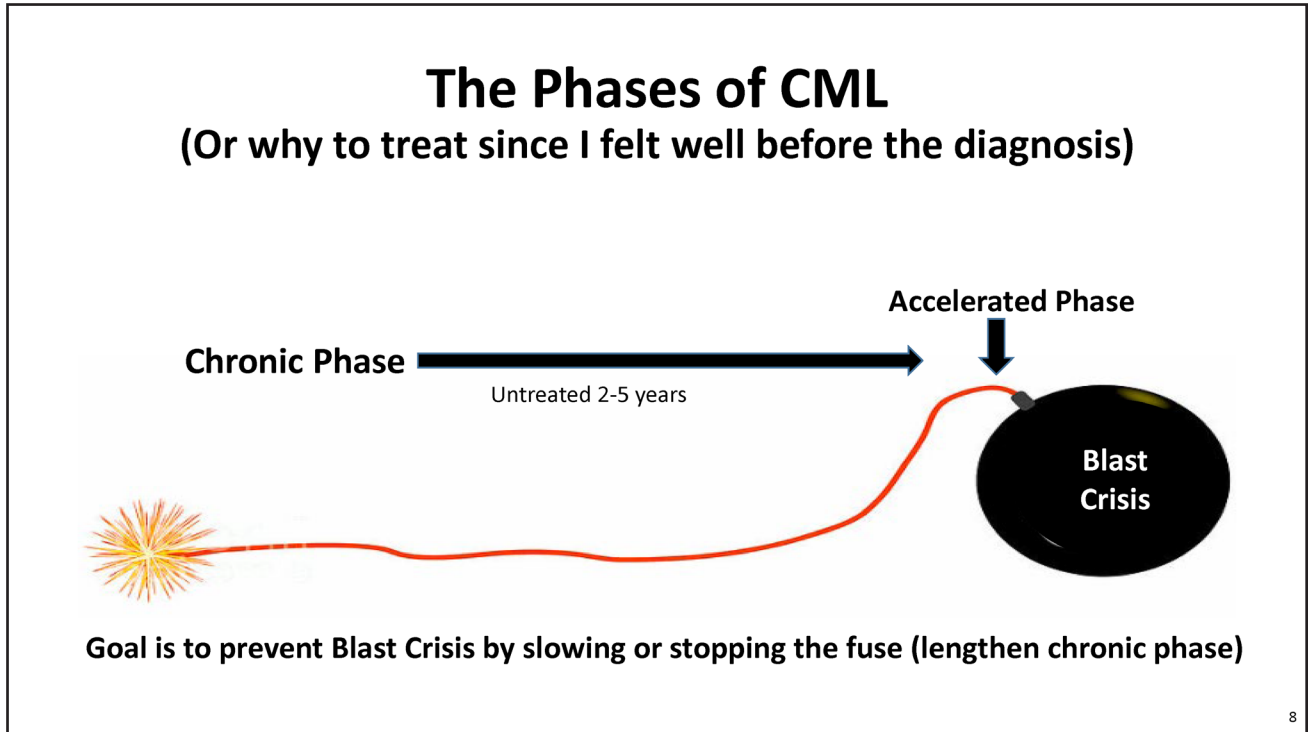
7

שקופית 7: חלבון האיחוי bcr-abl

זהו למעשה מבנה החלבון, בחלק השמאלי, וההכרה של מבנה זה הופכת להיות מאוד חשובה לגילוי בנוגע לדרך שבה יש לעצור אותו. למעשה, אתם יכולים לחשוב על כרומוזום פילדלפיה בדרך הבאה: משהו גרם לגנים אלו להתנתק, להחליף מקומות ועכשיו כרומוזום מספר 22 החדש והקטן (כרומוזום פילדלפיה) אומר לגוף לייצר חלבון אותו הוא איננו מייצר בדרך כלל. וחלבון זה, מה שאתם רואים כאן, גורם לתא להידלק, להיות מופעל. לכן, הגן מייצר חלבון, והחלבון הזה אומר לתא להידלק ולצאת מכלל שליטה.

כאשר מטופלים מקבלים בפעם הראשונה אבחנה של CML, הדרך בה אנו רואים שיש להם את המחלה היא או על ידי זה שאנו מוצאים את הגן, או על ידי זה שאנו מוצאים את החלבון. אם אנו מוצאים את הכרומוזום עצמו, כרומוזום פילדלפיה, או אם אנו מוצאים את חלבון האיחוי BCR-ABL, אז אנו יודעים שהם חולים ב-CML. ולכן, זוהי אחת מן הבדיקות הראשונות בעזרתן הרופאים מאשרים את האבחנה.

בסדר, אז אם מחלת ה-CML היא רק מחלה בה יש יותר מדי תאי דם לבנים, אבל תאי הדם הלבנים עובדים, מדוע עלינו להיות מודאגים ממנה? מדוע עלינו להיות מודאגים אם למישהו יש יותר מדי משהו שפועל באופן תקין? ובכן, אם תפעילו מפעל מסוים מהר מדי לזמן ארוך מדי, במהלך הזמן תתחלנה להתרחש טעויות. במקרה שלנו, ככל שטעויות אלו מתרחשות, גנים חדשים יתחילו להתנתק ובעיות חדשות תתחלנה להתפתח, וזה מה שקורה במחלת ה-CML.



שקופית 8: שלבי ה-CML

דרך אחרת לחשוב על מהי מחלת ה-CML, באופן מטפורי, היא שזוהי פצצת זמן עם נתיך של כ-5 שנים. בעוד הנתיך בוער, נראה שלא הרבה קורה. במהלך תקופה זו, כאשר הנתיך בוער, זהו השלב הכרוני. הרבה חולים הסובלים מ-CML מקבלים את האבחנה של ספירת תאי דם לבנים גבוהה כאשר הם הולכים לרופא במהלך ביקורים שגרתיים, ויכול להיות שאין להם תסמינים בנקודה זו. או, לפעמים הרופאים יעקבו אחר מטופל מסוים כמה חודשים לאחר שהם רואים שמספר התאים הלבנים גבוה במקצת, ולאחר מכן יחליטו לבצע בדיקות מקיפות יותר. אבל, במהלך שלב ראשוני זה, מלבד ספירת תאי דם לבנים גבוהה אותה ניתן לראות בבדיקות מעבדה, רוב המטופלים מרגישים טוב בחלק גדול מן הזמן. לחלק מן האנשים יש טחול מוגדל, איבר הנמצא בחלק השמאלי של חלל הבטן, בגלל שגם הטחול יכול למעשה ליצור דם. כאשר הדבר קורה, הטחול יכול לגדול ואתם יכולים להרגיש לחץ בצד שמאל. לפעמים, יכול להיות לכם חום או הזעות. אבל בסופו של דבר, בעוד הנתיך בוער, בעוד המחלה נמצאת בשלב הכרוני, רוב המטופלים אינם אפילו יודעים שהם חולים במחלה.

אבל לאחר מכן, לאחר תקופה מסוימת, איפשהו בין שנתיים ל-5 שנים, אם לא ניתן כל טיפול, אנו מתחילים לראות שינויים. לפתע, ספירת תאי הדם הלבנים מתחילה לרדת ולעלות, ספירת טסיות הדם מתחילה להשתנות, מספרים אחרים מתחילים להיראות רע, טיפולים אשר פעלו בעבר, מפסיקים לפעול. זהו הניצוץ שניצת לפני התפוצצות הפצצה. אנו קוראים לכך 'השלב המואץ'. אם אנו מביטים בתוך התאים, אנו יכולים לראות שלא רק כרומוזום פילדלפיה נשבר, אלא שגם גנים אחרים מתחילים להישבר. כאשר אנו מביטים על דוגמיות תאים תחת המיקרוסקופ, אנו יכולים להתחיל לראות לא רק תאים הנראים נורמליים והלוחמים בבקטריות, הנויטרופילים הבריאים, אנו יכולים להתחיל לראות כמה מתאי הבלאסט המכוערים עליהם דיברנו. אם אנו לא עושים דבר בנקודה זו, זמן קצר לאחר מכן, בתוך כמה חודשים קצרים, כל הפצצה מתפוצצת - ואנו קוראים לכך שלב משבר הבלאסט. בשלב משבר הבלאסט, אם לא הייתי יודע את ההיסטוריה הרפואית של המטופל והוא היה בא לראות אותי בפעם הראשונה, הייתי אומר שיש לו לוקמיה חריפה, בגלל שעכשיו מח העצם שלו כבר לא נראה נורמלי. יש לו תאים גדולים, מכוערים, אשר לא מתפקדים כהלכה, והוא לא מייצר תאי דם אדומים, לכן הוא חסר אנרגיה. הוא גם לא מייצר טסיות דם, לכן הוא מתחיל לדמם. זהו מצב חירום רפואי.

לכן, המטרה שלנו במחלת ה-CML היא לגלות את המחלה בעוד הנתיך בוער, בעוד הם נמצאים בשלב הכרוני ולאחר מכן לעצור את בעירת הנתיך, לעצור את התקדמות התהליך.

How do we know treatment is working?

Has the fuse really been lengthened?

- **Good blood counts DO NOT indicate that treatment is working!!!**
- **Suppression of the Philadelphia chromosome correlates with improved survival ----**
- **Reduction of the bcr-abl transcripts is a good indicator of success!!!**
- **PCR tests from the blood can measure the bcr-abl transcripts**
 - 100% IS is the average amount of "cancer" bcr-abl transcripts in a new patient
 - 1-2% IS is where the Philadelphia chromosome disappears = survival (CR)
 - 0.1% IS is a nice cushion (MMR)
 - 0.01 IS (MMR4) or 0.003 (MMR4.5) is where so little cancer treatment might stop

9

שקופית 9: איך אנו יודעים שהטיפול עובד?

ובכן, איך אנו יודעים זאת? איך אנו יודעים שעצרנו את בעירת הנת"ך? בגלל שכל מה שאנו יכולים לראות היא ספירה גבוהה של תאי הדם הלבנים. אם אנו נותנים למישהו טיפול שעובד, באופן טבעי אנו נראה את ספירת התאים הלבנים שלו מתחילה לרדת, ואנו נראה שתוצאות ספירות הדם תתחלנה להיות נורמליות. הם יכולים להיות מאוד שמחים בביקור אצל הרופא כאשר הוא אומר להם שתוצאות ספירות הדם הן נורמליות. ובכן, זוהי התחלה טובה, אבל זהו איננו אינדיקטור בטוח לכך שהנת"ך הפסיק את בעירתו.

אחת מן התפיסות המוטעות השכיחות ביותר בקרב המטופלים (ולפעמים אפילו רופאים אשר אינם מטפלים בלוקמיה מתבלבלים בעקבות כך) היא שתוצאות ספירות דם נורמליות פירושו שהמחלה איננה מתקדמת, שהנת"ך איננו בוער. למרות שיש צורך בתוצאות ספירות דם נורמליות, אין פירושו של דבר שעצרנו את המחלה. מה שאנו מתכוונים בעצירת המחלה, היא דיכוי של כרומוזום פילדלפיה. אם אנו הורגים את התאים להם יש את הכרומוזום הפגום, אז הכרומוזום איננו מייצר את החלבון הרע. בנוסף, החלבון הרע הזה איננו אומר לתא איך לצאת מכלל שליטה ואז המחלה הולכת להיעצר ואיננה מתקדמת אל שלב הפיצוץ. לכן, מה שאנו למעשה צריכים לעשות עם מטופל הסובל ממחלת ה-CML ועם הטיפול בו, היא לוודא שכרומוזום פילדלפיה הולך ונעלם, או שחלבון האיחוי BCR-ABL נעלם. ולמזלנו, אנו יכולים לחפש את חלבון האיחוי BCR-ABL בתוך הדם, כך שאין אנו צריכים לתקוע מחטים בירכי האנשים על מנת לקבל דגימות של מח העצם. אנו יכולים למדוד את תעתיק ה-BCR-ABL עם משהו שנקרא בדיקת תגובת שרשרת פולימז (Polymerase chain reaction, PCR). בדיקת ה-PCR היא אחת מן הבדיקות הרבות אותן תהיו חייבים לבצע בכל כ-3 חודשים, ולפעמים פעם בחצי שנה בשלבים מתקדמים יותר של הטיפול, על מנת לוודא שהנת"ך איננו בוער.

ובכן, ניתן לבצע את בדיקת ה-PCR מתוך דגימות הדם. בדרך כלל, היא עולה כמה מאות דולרים, לכן כאשר תביטו על חשבונות הרופא שלכם, תראו מדי פעם בדיקה יותר חשובה המתבצעת, הנקראת PCR, שמחירה הוא כמה מאות דולרים. זוהי דרך אחת לדעת בה שהרופא שלכם מבצע את הבדיקה. אני מקווה שאתם גם מקבלים דיווח בנוגע לתוצאות בדיקות אלו.

בהתחלה, כאשר רק התקבלה האבחנה והאדם המסוים לא קיבל טיפול עבור המחלה, הרמות של בדיקת ה-PCR הן בערך 100. למעשה, כך זה הוגדר בתחילת המאה, בערך בשנת 2000 - אנו לקחנו דגימות ממטופלים עם אבחנה חדשה של CML וקבענו את הכמות, או הרמה, של הסרטן שהיה לאנשים אלו. קבענו את הכמות הממוצעת ולה קראנו 100%. לחלק מכם, כאשר קיבלתם את האבחנה, יכולה הייתה להיות ספירת תאי דם לבנים מאוד, מאוד גבוהה ולכן, בהתחלה, יכול להיות שהיה לכם מספר גבוה יותר ממה שהוגדר כ-100%. יכול להיות שמטופלים אחרים קיבלו את האבחנה כאשר היו להם תוצאות רק גבוהות במקצת של ספירת תאי דם לבנים, ולהם יהיה ערך PCR נמוך יותר. אבל, אין זה משנה מה היה המספר שלכם בהתחלה, המקום אליו אתם רוצים להגיע, בסופו של דבר, הוא זו שחשוב.

Treatment milestones				
	at 3 months	at 6 months	at 12 months	at 15 months or more
PCR bcr-abl >10% IS	Possible TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl 1-10% IS	Milestone met	Milestone met	Possible TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl <1% IS	Milestone met	Milestone met	Milestone met	Milestone met

PCR monitoring is performed every 3 months
GREEN = continue current therapy
YELLOW = time for concern Increase in pcr by 1 log also equals resistance
RED = time to switch

10

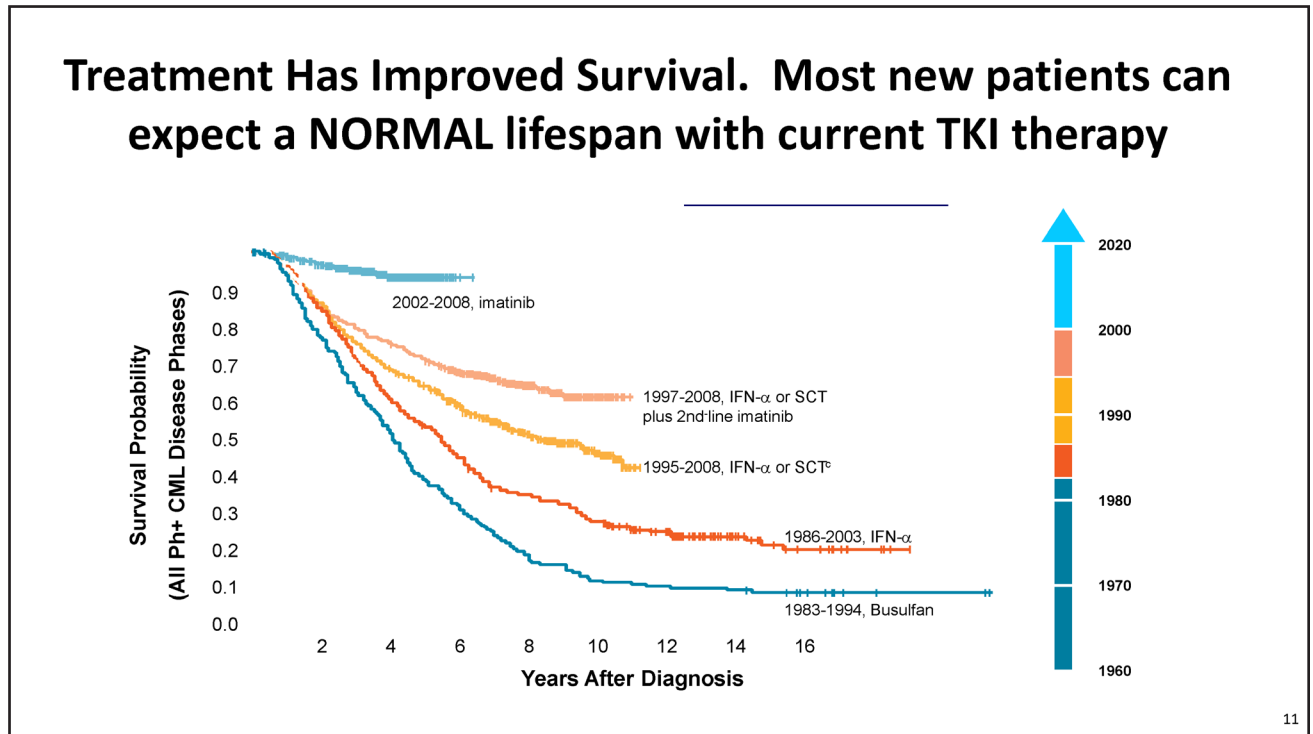
שקופית 10: אבני דרך בטיפול

למטופל חדש נורמלי, אשר איננו מקבל טיפול, יש ערך של כ-100%. אם נוריד ערך זה לעשירית מן הכמות, מה שנקרא הפחתה של לוג אחד (1 log), הערך ירד ל-10%. אם נפחית בלוג נוסף, הערך ירד ל-1%, למעשה הפחתה של 2 לוגים (2 log). אם נתחיל לתקוע מחטי ביופסיה בירכי האנשים אשר היה להם רק ערך בדיקת PCR של 1%, לפתע לא נראה יותר את כרומוזום פילדלפיה בבדיקות מח העצם. לכן, אנו מגדירים ערך של כ-1% בבדיקת ב-PCR כהפוגה ציטוגנטית מלאה. זהו אחד המספרים אותו תרצו לזכור. כאשר רופא מבצע בדיקת PCR, אתם רוצים לשמוע שערך ה-PCR שלכם, שהיה גבוה בעבר, ירד כעת ל-1% או פחות. למה? בגלל שאם הערך שלכם הוא 1% או פחות, פירושו של דבר הוא כמות מאוד קטנה של כרומוזומי פילדלפיה, וגם לא הרבה מן החלבון הרע, והנתיך הפסיק את בעירתו. אז אנשים מתחילים להאריך חיים, בגלל שהמחלה תחת שליטה.

כעת, אין אנו רוצים להישאר בדיוק על הגבול בו הנתיך עלול להתחיל לבעור מחדש. לכן, אנו רוצים להיות טיפה חמדנים, ואנו רוצים לראות ערך של 0.1%, כלומר הפחתה של 3 לוגים (3 log). להפחתה של 3 לוגים (3 log) אנו קוראים תגובה מולקולרית חשובה (MMR, באנגלית). היא נותנת לנו רשת ביטחון נעימה. לכן, אם הרופא אומר לכם שאתם נמצאים בתגובה מולקולרית חשובה, הפחתה של 3 לוגים (3 log) או ערך של 0.1%, אתם יכולים להרגיש בנוחות שהנתיך הפסיק לבעור ושישנו סיכוי טוב לתקופה ארוכה של הישרדות. ואז, חלק מאיתנו רוצה להיות חמדני אף יותר ולדחוף את הערך להפחתה של 4 לוגים (4 log) או הפחתה של 4 לוגים וחצי (4.5). מדוע אנו רוצים לדחוף רחוק יותר ויותר? בגלל שאם נוריד את הערך לרמה מאוד נמוכה, יכול להיות שלמטופל לא יהיה צורך יותר בתרופות. אנו נדבר על כל בתוך כמה דקות.

לפיכך, אם תבינו מהי בדיקת ה-PCR, אתם תוכלו לראות כיצד הרופא שלכם מנטר את המצב שלכם. הסיבה לכך היא שבפעם הראשונה בה אתם תקבלו את האבחנה שלכם, הרופא יבצע בדיקת PCR, ירשום לכם תרופה ולאחר מכן יבצע ניטור על מנת לראות שכרומוזום פילדלפיה או חלבון האיחוי נעלמים. הדבר דומה לאצן הרוצה לרוץ קילומטר ב-4 דקות והיוודע שלאחר 2 דקות עליו להיות באמצע הדרך. זה בעצם מה שאתם רואים בטבלה הנמצאת בשקופית זו, זהו הדבר בו הרופאים משתמשים על מנת לבדוק היכן חוליהם נמצאים לאורך הטיפול שלהם. המקור הוא ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network). אלו הם האנשים הכותבים את ההנחיות, את ספרי הלימוד האומרים לנו, כרופאים, איך לנטר את המטופלים שלנו.

מה שכתוב פה הוא, שאם תיתנו למישהו תרופה חדשה לגמרי, תוך 3 חודשים אתם תרצו לראות שהערך עליו דיברנו יורד מ-100% ל-10%. וכמובן, לאחר 6 חודשים תרצו לראות ערך הנמוך מ-10%. בזמן שאתם מתקרבים לשנה אחת, אתם תרצו לראות ערך קטן מ-1%. אם תעמדו במה שנקרא אבני הדרך הללו, אתם מנצחים במרוץ, אתם מקבלים הפוגה שהיא עמוקה מספיק, ואתם מתקרבים לכך מספיק מהר והסיכויים הם גבוהים שהנתיך יפסיק את בעירתו ושתוצאות המטופל תהיינה טובות, לאורך זמן רב. אבל, אם אתם זזים ממש לאט והמספרים שלכם אינם יורדים, פירושו שהערכים אינם יורדים במהירות ואתם לא מגיעים לאבני הדרך עליהן דיברנו, אז המחלה עדיין מתקדמת וישנו סיכוי שהיא תשנה את צורתה ותהפוך להיות אגרסיבית. אלו הם הדברים אותם אין רוצים לראות והם אומרים לנו שאולי זה הזמן לשנות את הטיפול.



שקופית 11: הטיפול שיפר את רמת הישרדות. רוב המטופלים החדשים יכולים לצפות לתוחלת חיים נורמלית עם תרפיית מעכבי הטירוזין קינאז הנוכחית

ובכן, איך יש לנו טיפולים אשר עובדים? התשובה היא שאנו יכולים לעצור את הנתיר. מה שאתם רואים בשקופית זו הוא כיצד, במהלך העשורים האחרונים, תוצאות הטיפול השתפרו יותר ויותר עבור המטופלים. הקו העליון מראה שכמעט כל האנשים מרגישים טוב - מדובר על תחילת המאה הנוכחית כאשר פיתחנו את תרפיית מעכבי הטירוזין קינאז (TKIs, באנגלית), כאשר הטיפולים הראשונים שממש עבדו החלו לגרום לאנשים להיות בהפוגה במשך כל הזמן.

Current Treatments for CML

• Tyrosine kinase inhibitors

• Imatinib (Gleevec) } 1st generation

• Dasatinib (Sprycel)
• Nilotinib (Tasigna)
• Bosutinib (Bosulif) } 2nd generation

• Ponatinib (Iclusig) } 3rd generation

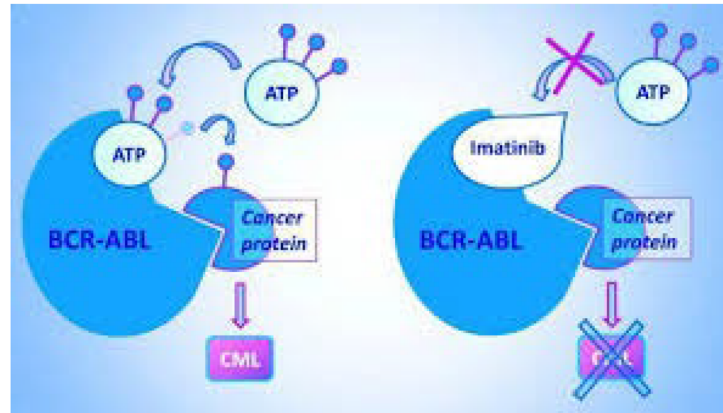


12

שקופית 12: טיפולים נוכחיים ב-CML

לפיכך, מהם הטיפולים בהם אנו משתמשים כיום? הטיפולים השכיחים ביותר עבור לוקמיה מיאלואידית כרונית הם קבוצה של תרופות הידועות כמעכבי טירוזין קינאז, או בקיצור מעכבי הטירוזין קינאז. הראשונה הייתה תרופה שנקראת אימטיניב, כאשר שם המותג שלה הוא Gleevec, אשר יצאה בערך בשנת 2000. בנוסף, יש לנו קבוצה נוספת של תרופות, הנקראת הדור השני של מעכבי טירוזין קינאז. קבוצה זו כוללת את התרופה דסטיניב (שם מותג Sprycel®), נילוטיניב (שם מותג Tasigna®) ובוסוטיניב (שם מותג Bosulif®). תרופות אלו פותחו כמה שנים מאוחר יותר, בעיקר על מנת לטפל באנשים עבורם התרופה מן הדור הראשון, אימטיניב, לא עבדה. לאחר מכן הגיע הדור השלישי עם התרופה פונטיניב (שם מותג Iclusig®), שוב, תרופה חזקה אף יותר אשר עובדת היכן שתרופות אחרות אינן עובדות יותר.

How TKI's work



The bcr-abl protein causes abnormal phosphorylation (energy transfer) of proteins turning on cell growth
The TKI's physically block entry of ATP (energy) into the bcr-abl protein, halting growth

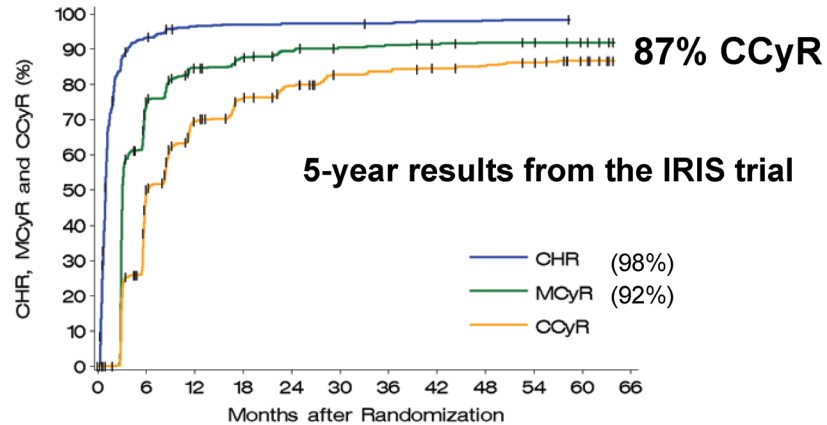
13

שקופית 13: איך פועלים מעכבי הטירוזין קינאז

ובכן, על מנת לספק לכם היסטוריה קצרה, בואו נדבר על השאלה הבאה: איך פועלים מעכבי הטירוזין קינאז הללו? כבר אמרתי לכם שכרומוזום פילדלפיה מייצר את החלבון הלא נורמלי ההוא, זה שנראה מוזר. הראתי לכם את המבנה של אותו החלבון והסיבה בגללה כל כך חשוב להכיר את החלבון היא בגלל שהמבנה מראה לנו שישנו חריץ, או חור קטן באותו החלבון, בחלבון ה-BCR-ABL. מה שקורה הוא שחלבונים אחרים מגיעים אל תוך החריץ הזה במצב כבוי, כאשר הוא איננו מופעל, והם אוספים אנרגיה בצורה של זרחן מתוך אדנוזין תלת-זרחני (ATP, באנגלית) – ואז הם עוזבים, כשהם מופעלים, במצב מופעל. לפיכך, חלבון האיחוי BCR-ABL פועל כמקום אליו התאים יכולים להגיע ולהתחבר אל האנרגיה, ולאחר מכן לעזוב כאשר הם מלאים לגמרי באנרגיה.

הרעיון מאחורי מעכבי הטירוזין קינאז היה: אם אתם מניחים סוג כלשהו של דבק באמצע מנעול מסוים, כבר אי אפשר יהיה להכניס את המפתח לאותו המנעול. אן עושים זאת, כאשר חלבונים אחרים מנסים להיכנס אל חלבון האיחוי BCR-ABL, יהיה שם משהו אשר יחסום את דרכם ולכן הם לא יופעלו, תאים אלו לא יתחילו לגדול מהר יותר ובסופו של דבר הם ימותו. לכן, הרעיון הוא בדומה להנחת דבק בתוך מנעול ומניעת כניסה של כל דבר אל המנעול המסוים.

Imatinib (Gleevec) and the IRIS study. Most are still in remission more approaching 20 years



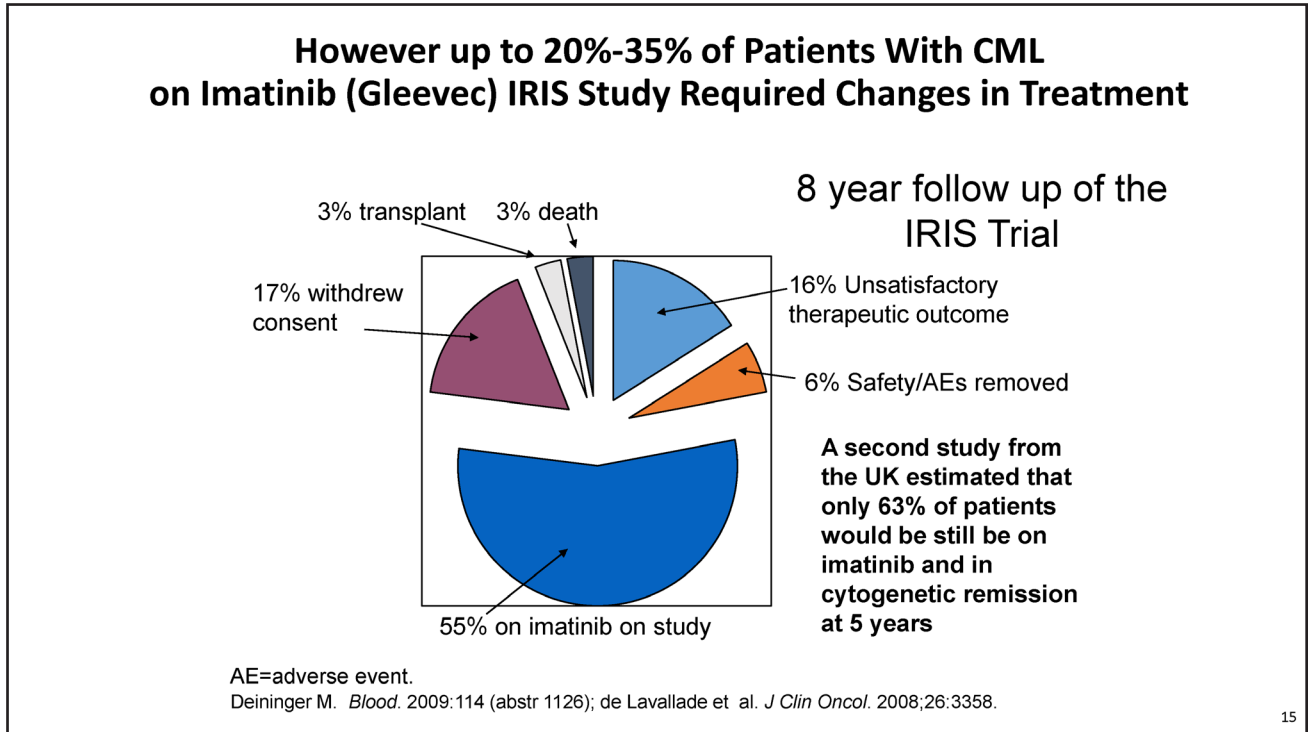
CCyR=complete cytogenetic response.
Druker BJ, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2408.

14

שקופית 14: מחקר אימטיניב (Gleevec) ומחקר IRIS. הרוב עדיין בהפוגה, הרבה מתקרבים ל-20 שנים

בתחילת המאה, התרופה הנקראת אימטיניב או Gleevec יצאה אל השוק. היא הייתה מבוססת על מחקר אשר נקרא מחקר IRIS – אשר כיום נחשב לאחד מן המחקרים הרפואיים הקלסיים. מה שאתם יכולים לראות בשקופית זו הם נתונים מכ-550 מטופלים אשר משתתפים במחקר, אשר נטלו אימטיניב ונטרו, באמצעות טכניקות המדידה המודרנית אותן הראתי לכם, בכדי לראות כמה מהם יוכלו להגיע לנקודה בה כרומוזום פילדלפיה יעלם, לנקודה בה חלבון ה-BCR-ABL יעלם.

מה שאתם יכולים לראות בגרף הוא שכמעט ל-9 מתוך 10 מטופלים היו תוצאות חיוביות, פירושו של דבר שכרומוזום פילדלפיה נעלם אצל מטופלים אלו ולמעשה, רוב המטופלים עדיין חיים 15 או 20 שנים מאוחר יותר. לכן, טיפול זה הראה בבהירות, בפעם הראשונה, יכולת מדהימה להכניס אנשים להפוגה ולהחזיק אותם בהפוגה, וממש לשנות את תוצאות הטיפול. לרוב האנשים הסובלים ממחלה זו יש כעת מה שאנו קוראים לו תוחלת חיים נורמלית.



שקופית 15: יחד עם זאת 20%-35% מהמטופלים במחקר IRIS אשר סובלים מ-CML ונטלו אימטיניב (Gleevec) נזקקו לשינויים בטיפול

נכון, 9 מתוך 10 נראה נהדר, אבל אלו לא כולם. לכן, הגברנו את העבודה שלנו על מנת להכניס גם את 10% הנותרים אל שלב ההפוגה. למרבה הצער, עבור כמה מן האנשים במחקר IRIS אשר היו כמה שנים בהפוגה, הטיפול התחיל להיכשל, פירושו שהוא לא עבד יותר. היו גם אנשים אחרים אשר נטלו את התרופה והחלו להיות להם תופעות לוואי אשר גרמו להם להפסיק את הטיפול. לכן, עדיין הייתה עבודה רבה לפנינו, ובעקבותיה יצא אל השוק דור התרופות השני.

Sometimes the bcr-abl protein changes its shape and the TKI cannot fit into the groove (mutation)



If the protein mutates, we need a new TKI

The second and third generation TKIs

2nd: Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib
- more potent in the test tube
- fit into mutated bcr-abl

3rd : Ponatinib
- most potent
- fits into difficult mutations
- most side-effects

16

שקופית 16: לפעמים חלבון ה-bcr-abl משנה את צורתו ומעכבי הטירוזין קינאז אינם מתאימים יותר אל תוך החרוץ (מוטציה)

יש כמה סיבות בגללן הטיפול לא עבד. הראשונה, אני חייב לומר, היא אי הנטילה של התרופה, כלומר דבקות בנטילת התרופה. כרופאים וצוותי בריאות, אנו תמיד אומרים למטופלים שלנו ליטול את התרופות – היא לא תעבוד אם לא תיטלו אותה. אבל, בקרב המטופלים הנוטלים את התרופה, לפעמים המפתח כבר איננו מתאים לחור יותר, במקרה זה פירוש הדבר הוא שהתרופה אותה אתם נוטלים, מעכבי הטירוזין קינאז, לא ייכנסו אל תוך התא ואל תוך החלבון. הסיבה לכך היא שתא הסרטן הופך להיות חמקני והוא משנה את צורת המנעול. אם הוא משנה את צורת המנעול, המפתח כבר לא יתאים וזו הסיבה בגלל היינו צריכים לפתח תרופות דור שני ודור שלישי אשר תתאמנה אל תוך החריצים החדשים של המנעול.

הדור השני של מעכבי הטירוזין קינאז כולל את התרופות דסטיניב, נילוטיניב ובוסוטיניב. הן הרבה יותר חזקות בהשוואה לאימטיניב, ואם המנעול מתחיל לשנות את צורתו, הן מתאימות אל תוך החרוץ החדש. ולאחר מכן יש לנו את הפונטיניב, תרופה חזקה אף יותר אבל, למרבה הצער, עם מספר רב של תופעות לוואי, אשר מתאימה את עצמה לחריצים אליהם אפילו התרופות מן הדור השני אינן נכנסות.

Can Mutational Studies Aid in Selection?

In vitro sensitivity patterns of ABL-kinase domain mutations to TKIs

Although patients harboring a high IC50 mutation tend to respond poorly, the IC50 values alone might not be predictive of drug selection

		IC50-fold increase (WT=1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38.31	10.78	>50	38.43
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
	G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
	Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
	Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
	E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
	E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
	E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
ATP binding region (drug contact sites)	V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
	T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
	F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
SH2-contact	M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
Substrate binding region (drug contact site)	F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
A-LOOP	L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
	H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
	H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
	G398R	1.16	0.35	0.69	0.49
C terminal lobe	F486S	2.31	8.10	3.04	1.85

Sensitive	≤2
Moderately resistant	2.01-4
Resistant	4.01 - 10
Highly resistant	>10

Redaelli S, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:479.

17

שקופית 17: האם מחקרי מוטציה יכולים לעזור בבחירה?

אז, אם משהו איננו עובד, איך אנו כרופאים בוחרים באלו מן התרופות האחרות להשתמש? ובכן, אם אתה מכיר את צורת המנעול, אתה יודע באיזה מפתח להשתמש. מה שאתם רואים כאן בצד הימני של השקופית היא טבלה בה אנו משתמשים, והטבלאות כל הזמן משתנות, לכן אינני טורח אפילו לשנן את הנתונים שלה – אני פשוט משתמש בספר. אם מחלה של מישהו מסוים איננה מגיבה לטיפול וחלבון האיחוי BCR-ABL איננו נעלם (פירושו של דבר שהערך הוא מעל ל-1%, או שהערך היה נמוך אך לפתע המחלה מתחילה לחזור וערך ה-PCR עלה שוב), אני מזמין מה שנקרא ניתוח מוטציה בתחום הקינאז של ה-BCR-ABL. למעשה, אני יכול לבקש מן המעבדה, להראות לי מה צורת המנעול. המעבדה מבצעת בדיקת דם ועל פיה היא יכולה להגיד לי מה הצורה של חלבון האיחוי של כרומוזום פילדלפיה, איך נראה חלבון האיחוי BCR-ABL. על בסיס זה, אני יכול לקבוע איזה מפתח יכול להיות המתאים ביותר למנעול. לכן, אני יכול לבחור את התרופה הבאה על בסיס הצורה של חלבון האיחוי של כרומוזום פילדלפיה.

Why doesn't everyone get a 2nd gen TKI first?

- Yes they are more potent and get CML patients into remission faster
- Yes they are good at mutated bcr-abl
- However, imatinib works --- similar long term survival
- And possibly more side-effects?
- Current guidelines: consider if higher risk CML (Sokal score)
- Certainly use if prior therapies aren't working or if side-effects

18

שקופית 18: מדוע לא ניתנים תחילה לכולם מעכבי טירוזין קינאז מן הדור השני?

אז איך הלך לנו? מה שאתם יכולים לראות על שקופית זו הוא השאלה: מדוע לא כולם מקבלים את התרופות היותר חזקות הללו? ובכן, זה בגלל שהתרופה הראשונה עובדת. פעמים רבות, זה נכון, התרופות מן הדור השני הן חזקות יותר, הן מכניסות יותר אנשים אל שלב ההפוגה מהר יותר והן טובות למטופלים הסובלים ממוטציה של המחלה, אבל תרופת הדור הראשון, אימטיניב, עובדת גם היא. יכול להיות שייקח יותר זמן כדי להגיע אל הנקודה הרצויה, אבל רוב המטופלים המקבלים אימטיניב, כפי שראיתם, מגיעים לתוצאות טובות מאוד. לכן, כרגע, איננו יכולים להשתמש בכך על מנת לקבוע באיזו תרופה להשתמש קודם.

כרופא, אני יכול להגיד לכם שיש אנשים בגללם אני יותר מודאג לאחר שאני נותן להם את האבחנה בפעם הראשונה. ישנם דירוגי סיכון ואני יכול להשתמש בהם על מנת לקבוע אם אנשים מסוימים נתונים בסיכון גבוה יותר בשל המחלה ועבורם יכול להיות שאני אשתמש תחילה באחת מן התרופות החזקות יותר. ה-NCCN National Comprehensive Cancer Network, האנשים שכותבים את ספרי הלימוד, נותנים לנו כמה הנחיות בנוגע למצבים בהם יכול להיות חשוב להשתמש בתרופה יותר אגרסיבית מן ההתחלה, אבל עבור רוב המקרים אנו יכולים לבחור אחת מתוך ארבע תרופות אלו: אימטיניב, נילוטיניב, דסטיניב ובוסוטיניב. בדרך כלל אין אנו משתמשים בפונטיניב - למעשה ה-FDA לא אישר את השימוש בפונטיניב כתרופה ראשונית, בגלל שלתרופה זו ישנו מספר רב של תופעות לוואי. אבל מתוך הארבע האחרות, אנו יכולים להשתמש בכל אחת מהן בהתאם למה שאנו חשים שהכי ייטיב עם המטופלים שלנו.

Representative Results of 1st line TKIs

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
CCyR 2 years	77-82%	85%	86%	77% @ 1 year
MMR 5years	69-64%	77%	76%	39% @ 1 year
PFS 5 years	86- 94.7%	95.8%	85%	-
OS	90-91.7%	96.2%	91%	-
Progression AP/BP	12 (2 between 3-5 years)	3	0 (between 3-5 years)	4 (1 year)

Cortes JE, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-2340. Hochhaus A, et al. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. Cortes JE, *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237.

19

שקופית 19: תוצאות מייצגות עבור מעכבי טירוזין קינאז מן הקו הראשון

השאלה היא, האם תרופות אלו עובדות? כפי שתוכלו לראות בשקופית זו, כ-80% מכלל המטופלים אשר קיבלו את אחת מן התרופות נכנסו למה שנקרא הפוגה ציטו-גנטית מלאה עד לסוף השנתיים הראשונות של הטיפול. פירוש הדבר הוא שאין אנו רואים אף כרומוזום פילדלפיה באמצעות בדיקת הכרומוזומים הסטנדרטית, המסורתית או שערך ה-PCR ירד כעת אל 1% או מתחת לכך. ואנו עוד יכולים לראות שאולי עד 70% ממטופלים אלו יבצעו הפחתות של עד 3 או 4 לוגים באמצעות סוגים אלו של תרופות, והם נמצאים בהפוגה מאוד עמוקה ונהנים מרשת הביטחון עליה דיברנו.

CML patients get a Second Chance at Success

	First Line PFS	Second Line PFS
Dasatinib	90% at 5 years	40-50% at 6 years
Nilotinib	90-95% at 5 years	55% at 4 years
Bosutinib	88% EFS at 2 years	80% at 2 years (only 40% remain on at 5 years)
Ponatinib	100% at 2 years	55% at 5 years

nah NP, et al. *Blood*. 2014;123(15):2317-2324. Kim DD, et al. *Br J Haematol*. 2013;160(5):630-639. Cortes JE, et al. *Blood*. 2018;132(4):393-404. Gambacorti-Passerini C, et al. *Haematologica*. 2018;103(8):1298-1307. Jain P, et al. *Lancet Haematol*. 2018;4(10):e376-383.

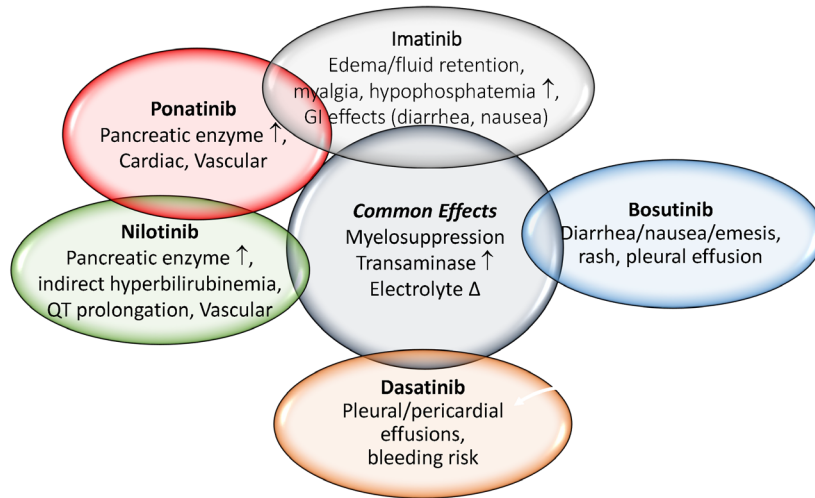
20

שקופית 20: מטופלי CML מקבלים הזדמנות שנייה להצלחה

אם התרופה הראשונה איננה עובדת, אנו מקבלים הזדמנות שנייה; אנו יכולים להחליף אל תרופה חזקה אף יותר. ובפעם השנייה, אנו יכולים להכניס את האנשים חזרה אל תוך הפוגה.

כעת, דירוגי הפוגה עבור הזדמנויות שניות משתנים, על בסיס הסיבה שבגללה משנים את התרופות. אם מתבצע שינוי תרופה בגלל תופעות לוואי, אז ישנו סיכוי טוב שהאדם ייכנס חזרה אל הפוגה עם השינוי בטיפול. אם הוא לא נכנס אל הפוגה, או שהפוגה אבדה בשל מוטציה, הסיכוי לחזור אל הפוגה יורד במקצת. אבל באופן כללי, אנחנו כן מקבלים הזדמנות שנייה. התרופות באמת עובדות.

Although TKIs are generally well tolerated they can have side effects



21

שקופית 21: למרות שבדרך כלל מעכבי טירוזין קינאז נסבלים היטב, יכולות להיות תופעות לוואי

החלק הבא הוא שאין משהו המגיע ללא מחיר: למרות העובדה שהתרופות עובדות, יש להן כמה תופעות לוואי.

בהשוואה לכימותרפיה מסורתית, להשתלת מח עצם ולהרבה דברים אחרים אשר רופאי סרטן רגילים אליהם, אנו מחשיבים את התרופות הללו למאוד בטוחות. אני יודע שמטופלים לפעמים מרגישים שאני מעט אדיש כאשר אני רואה אותם, בגלל שהם מרגישים שמתעלמים מהם מעט, שהרופא שלהם איננו מתיחס מספיק אל תופעות הלוואי שלהם. ובכן, כרופאי סרטן אנו מטפלים באנשים עם הרבה סוגים של לוקמיה, אנו רואים מטופלים עם סוגי לוקמיה חריפים, היכן שתרופות הכימותרפיה גורמות לסוגים מגוונים של תופעות לוואי. לכן, למעשה אנו חשים הקלה כאשר אנו רואים מטופלים עם CML, בגלל שברוב הזמן הם מרגישים טוב ואין להם מספר רב של תופעות לוואי. הדבר שונה בוודאי, כאשר אתם נמצאים בצד זה של השולחן, בגלל שעבור המטופלים, כל תופעת לוואי היא יותר מדי. בשל כך, אנו צריכים לחשוב על דרכים למזער את תופעות הלוואי, במיוחד עבור מטופלים הסובלים ממחלה כרונית אשר הולכים ליטול תרופות במשך שנים רבות.

מה שאנו רואים על שקופית זו הן כמה מתופעות הלוואי השכיחות של תרופות אלו. רוב מעכבי הטירוזין קינאז, למעשה כמעט כל מעכבי הטירוזין קינאז, יגרמו לדיכוי מה של תאי הדם הטובים, וגם של הרעים, תאי הדם שאינם נורמליים. לפעמים, אחת מן הבעיות הגדולות ביותר איתה אנו מתמודדים כאשר אנו בוחרים בתרופה מסוימת ומשתמשים בה, היא המינון, כאשר אנו מנסים לגרום לתרופה לעבוד מבלי לדכא דיכוי רב של התאים האדומים, כך שאנשים לא ירגישו עייפים, או דיכוי של ספירת טסיות הדם, כך שלאנשים לא תהיינה בעיות עם דימומים. למרבה המזל, בהשוואה לתרופות כימותרפיה אחרות, מעכבי הטירוזין קינאז אינם גורמים לדיכוי רב של תאי הדם, אבל לפעמים זו עדיין יכולה להיות בעיה. אבל, לכל תרופה יש תופעות לוואי שונות ואנו נשתמש בכך על מנת להחליט באיזו תרופה לבחור. אלו הם דברים שעבור הניהול שלהם עלינו לעבוד ביחד עם המטופלים.

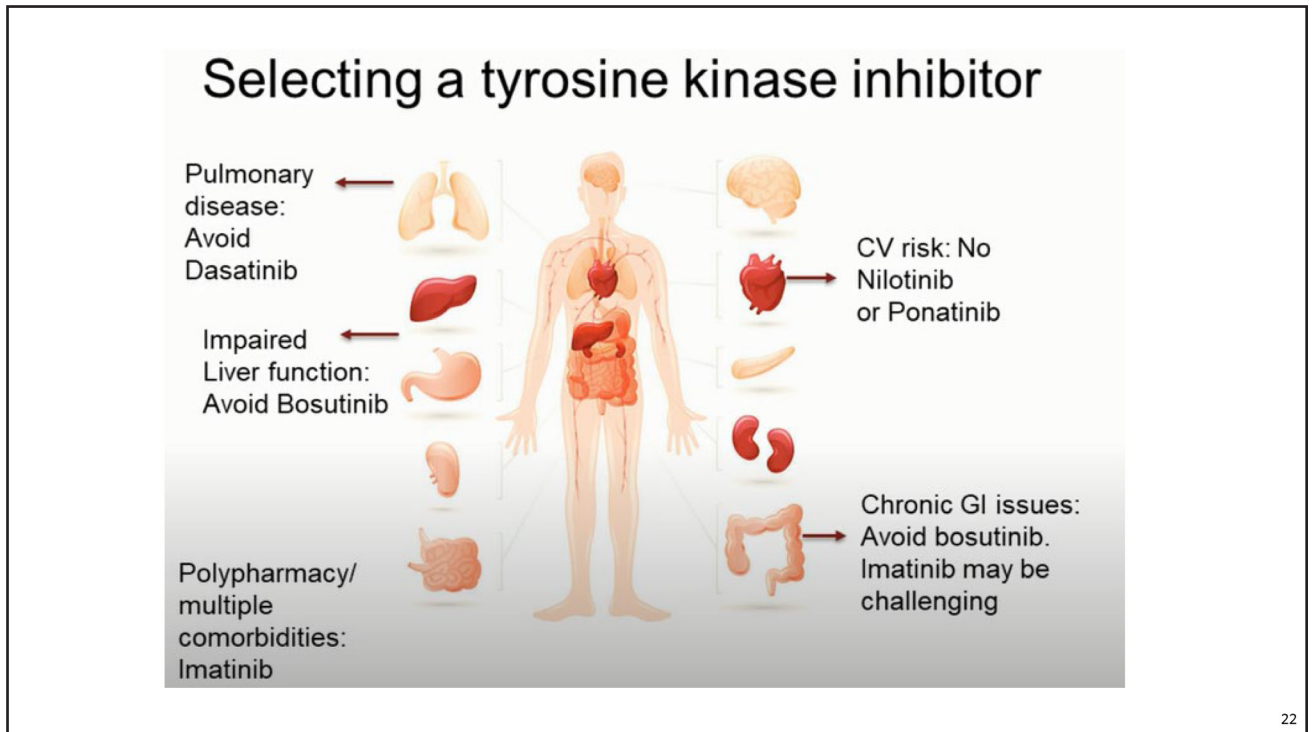
לכן, לדוגמה, אימטיניב (או Gleevec) גורמת לאצירת הרבה נוזלים. אנשים מתנפחים מעט מסביב לעיניים וברגלים ויש להם התכווצויות שרירים. הדבר הוא מאוד שכיח ויש דברים אותם אנו יכולים לעשות. אנו יכולים לתת להם תרופות אשר תגברנה את מתן השתן שלהם, הנקראים חומרים משתנים. עבור התכווצויות השרירים, אנו יכולים לתת להם מי טוניק (כשכתוב 'כיניך' על גבי הבקבוק), או פשוט סוכריות Tums (שהן גלולות סידן מן הדור הישן) או אפילו משקאות ספורט, כגון Gatorade. אלו יעזרו בשיכוך התכווצויות השרירים.

דסטיניב (או Sprycel) ידועה שגורמת לנוזלים מסביב לריאות - לא בתוך הריאות, אלא מסביב לריאות - הנקראים גם תפליטים פלאורלים. אנו מדברים עם המטופלים שלנו בכל עת על מנת לדעת אם הם חווים קוצר נשימה בעת נטילת התרופה. ואם הם חווים זאת, זאת איננה בעיה: אנו נותנים להם כמות קטנה של פרדניזון (Prednisone), אנו נותנים להם מעט חומרים משתנים על מנת לגרום להם לתת שתן ולהוציא את המים הללו ואנו מורידים את מינון הדסטיניב ורוב האנשים חיים היטב. אבל, אנו עוקבים אחר העניין.

עם הנילוטיניב (או שם מותג Tasigna), אנו עוקבים אחר בעיות לבלב, כאבי בטן ואנו גם מחפשים בעיות בקצב הלב, לוודא שרמת הסידן בדם היא בסדר ושרמות המלחים הן כולן כהלכה.

עם בוסוטיניב (או Bosulif), כאשר מתחילים לקחת את התרופה, בדרך כלל היא גורמת לשלשול כבד בשבוע הראשון, אבל לאחר מכן הוא נעלם. לכן, אנו מזהירים את המטופלים שלנו ואומרים להם שתהיה לם תרופת אימודיום בבית, על מנת שהם יוכלו לטפל בשלשול ישר מההתחלה.

ויש לנו את תרופת הפונטיניב, כפי שאמרתי, התרופה המסוכנת ביותר מבניהן, מעכב טירוזין קינאז מן הדור השלישי. אנו נוטים להשתמש בתרופה זו רק כמוצא אחרון, כאשר תרופות אחרות לא עבדו. היא יכולה לגרום לבעיות לב וכלי דם משמעותיות יותר. לכן, בדרך כלל אנו מפנים את המטופלים לרופא קרדיולוג, על מנת לבצע בדיקות לב מקיפות וללמד אותם לגבי הדברים אחרים יש לעקוב בנוגע לבעיות הלב.



22

שקופית 22: בחירה של מעכב טירוזין קינאז

אנו יכולים להשתמש במידע הזה, בנוגע לתופעות הלוואי שיש לכל אחת מן התרופות, על מנת לבחור את התרופה הטובה ביותר. לכן, לדוגמה, אם יש לנו מטופל הסובל ממחלת ריאות, אנו לא נבחר בתרופה הגורמת לתופעות לוואי הקשורות לריאות כחלק מן הטיפול. על בסיס מידע זה, אנו לא נבחר בדסטיניב. אם יש לנו מטופל הסובל מסוכרת, אנו לא נדבר אתו על תרופה הדורשת צום לפני נטילתה, או הגורמת לבעיות בבלב, לכן אנו כנראה לא נשתמש בנילוטיניב עבור מטופל זה.

לפיכך, אלו הדברים אותם אנו לוקחים בחשבון בעת בחירת התרופה בה אנו נשתמש. אין הדבר פירושו שאין אנו יכולים לבחור בתרופות אלו, פירוש הדבר הוא שאנו חייבים לעקוב אחר תופעות הלוואי הספציפיות לכל תרופה.

What about Generic Imatinib?

- Generic imatinib has the same medication so ----
- IT WORKS

- However, it has different coatings and fillers so ---
- Absorption may be slightly different
- Side-effects may be slightly different



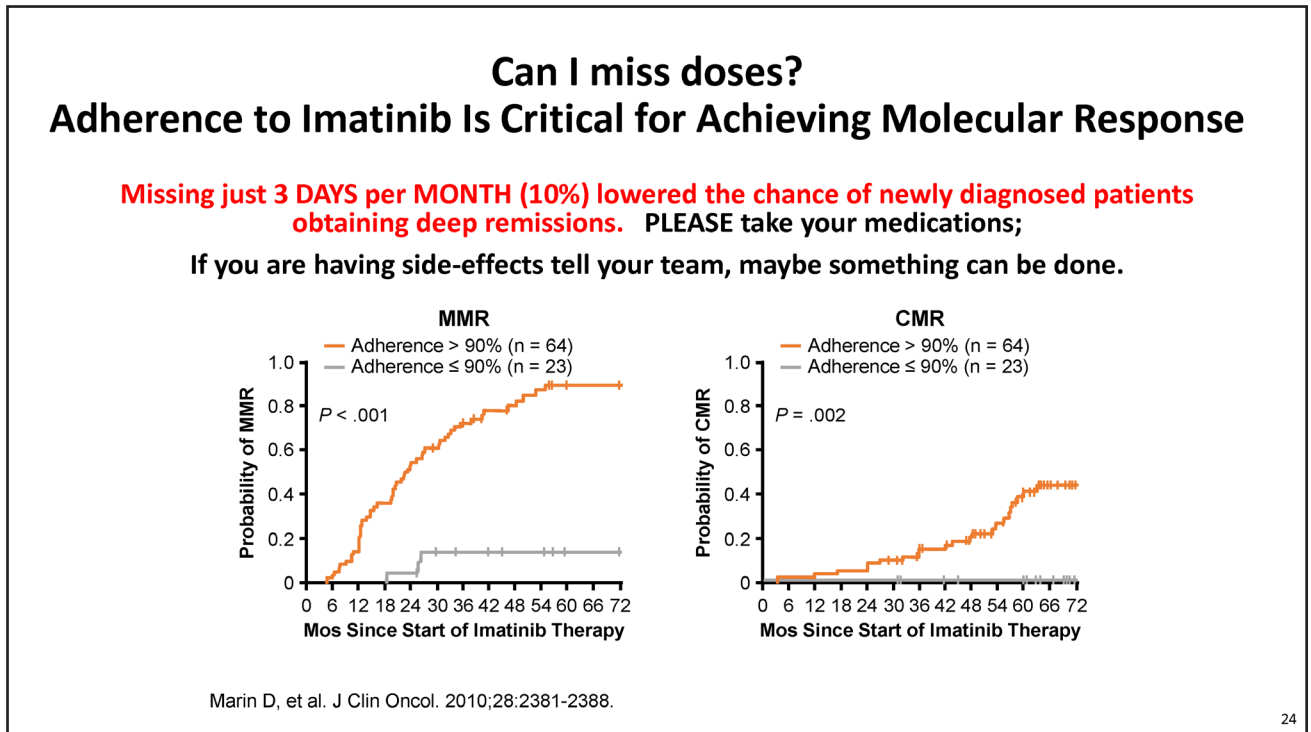
- Costs are different
 - (but unfortunately in the US, not a dramatic reduction)

23

שקופית 23: מה בנוגע לאימטיניב גנרי?

בשנים האחרונות, יש גורם נוסף אותו אנו צריכים לקחת בחשבון, וזהו המחיר. אנו צריכים לדאוג בנוגע למחיר. קיימת כעת גרסה גנרית של האימטיניב (או Gleevec). היו לי כמה מטופלים שחברות הביטוח שלהם ביקשו מהם לעבור מה-Gleevec לגרסה הגנרית של האימטיניב, בקשה שהדאיגה אותם. אני אומר להם לא לדאוג, בגלל שזו בדיוק אותה התרופה. אנו יודעים ממחקרים אחרים שנעשו שהאימטיניב הגנרי עובד. לכן, אתם לא צריכים להיות מודאגים שהתרופה שעבדה בעבר איננה עובדת יותר, או שחברת הביטוח תגרום לכם למות בגלל שהם מכריחים אתכם לקחת גרסה זולה יותר של התרופה. התשובה היא שהאימטיניב הגנרי עובד.

אבל, אני יכול לומר לכם שציפויי התרופות הם שונים. זהו הדבר השונה בתרופות הגנריות; אלו הם הציפויים והמילויים הנמצאים בתרופות אלו. התרופה עצמה היא אותה התרופה, למרות שהציפוי משפיע על הדרך בה היא נספגת בגוף ויכולה להיות לו השפעה על תופעות הלוואי. לכן, היו לי כמה מטופלים אשר הרגישו טוב בעת נטילת תרופת המותג, Gleevec, ואשר עברו אל האימטיניב הגנרי ולפתע הם מתחילים לחוש כאבי שרירים והתכווצויות. דבר זה הוא שכיח, ואנו יכולים לטפל בו, בדרך כלל עם תוספי סידן. אבל ראיתי גם את התופעה ההפוכה, מטופלים אשר לא הרגישו טוב עם ה-Gleevec, ביצעו את המעבר אל האימטיניב והרגישו טוב יותר והתכווצויות השרירים פחתו באופן משמעותי. וכך, אנו חייבים לשים לב לכל תופעות הלוואי, אבל אין אנו צריכים לדאוג שהאימטיניב הגנרי איננו עובד.



שקופית 24: האם אני יכול להחמיץ נטילת מנות? נטילת אימטיניב במדויק חשובה על מנת להגיע אל התגובה המולקולרית

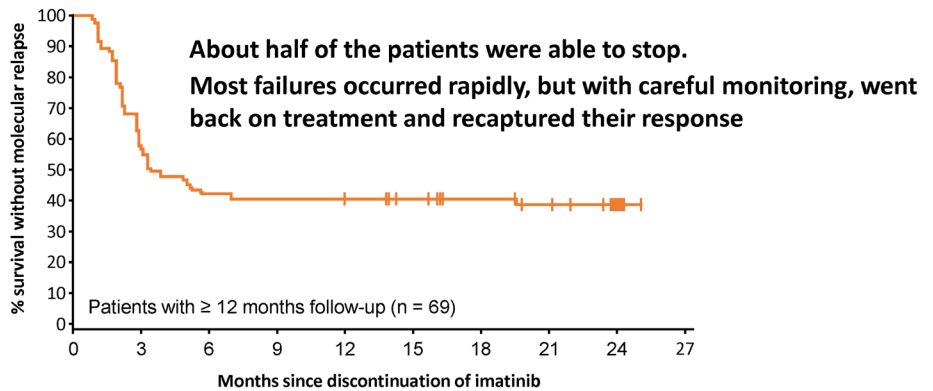
שאלה נוספת ששואלים אותי לעתים קרובות היא זו: האם מטופלים יכולים להתחיל להחמיץ מנות אם הם מרגישים טוב יותר? והתשובה היא, בהחלט לא. שקופית זו מציגה מחקר אשר נעשה על ידי חוקרים באירופה, היכן שהם למעשה הניחו התקנים קטנים במכסי בקבוקי התרופות על מנת לבצע ניטור של כמה פעמים המטופלים נוטלים את הכדורים, מבלי שהם יהיו מודעים לכך. מה שהתגלה היה שאם אתם מחמיצים 3 כדורים בחודש (שהם לא הרבה, רק 10%), הסיכויים להיכנס אל הפוגה עמוקה יורדים באופן משמעותי.

אתם יכולים לראות, בקווים הכתומים, שהסיכוי להפחתה של 3 לוגים (3 log), הפחתה מאוד עמוקה, היא כמעט 90% אם מטופל מסוים נטל את כל הכדורים שלו בחודשיים הראשונים של הטיפול. אבל, אם הוא החמיץ 10% מכמות הכדורים שלו, תוצאות המודגמות על ידי הקו האפור, סיכוי זה היה פחות מ-20%. לכן, אתם בהחלט רוצים ליטול את כל הכדורים שלכם, במיוחד בהתחלה, עד אשר ערכי ה-PCR הללו הם מתחת ל-1%. הדבר הראשון אותו אתם צריכים לעשות הוא להיכנס להפוגה ולאחר מכן תוכלו לדבר עם הרופא שלכם.

I am in remission: Can I stop my TKI?

TKI discontinuation is now a real goal and no longer research

Stop Imatinib Trial (STIM) is now more than 10 years old



Mahon F-X, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1029-1035.

25

שקופית 25: אני בהפוגה: האם אני יכול להפסיק ליטול את מעכבי הטירוזין קינאז שלי?

על מה תוכלו לדבר עם הרופא שלכם לאחר שנקבע שאתם נמצאים בהפוגה עמוקה? ובכן, השאלה המגיעה מן המטופלים היא, האם אני יכול להפסיק לקחת את התרופה? והתשובה לשאלה זו היא, אולי. יש לנו כעת נתונים, של 15 שנים, ממחקר צרפתי בשם "להפסיק עם האימטיניב" (Stop Imatinib, STIM), וממחקרים נוספים הדומים לו. מה שהם עשו היה לגייס מטופלים אשר נמצאו בהפוגה עמוקה כבר כמה שנים, והם ביקשו מהם להפסיק לקחת את התרופה על מנת לראות מה קורה. כעת, הדבר העיקרי כאן היה ניטור; היה צריך לעקוב אחריהם בקפידה. מה שאתם יכולים לראות מן השקופית הזו הוא שבערך חצי מן המטופלים אשר הפסיקו את השימוש בתרופה שלהם המשיכו להיות במצב טוב גם יותר מ-10 שנים אחר כך, ללא תרופות. כך שהפסקת התרופות, מה שאנו קוראים לו כעת "הפוגה ללא טיפול" (TFR, באנגלית), מהווה מטרה חדשה עבור מטופלי CML.

Criteria to Consider TKI discontinuation

- In a deep remission for a minimum of 2 years
(MMR4 or MMR 4.5 : pcr bcr-abl <0.01% IS or <0.003% IS)
- No history of resistance or advanced phase
- Willing to be closely monitored
(pcr tests every 1-2 months for the first year)
- Additional features that lead to success
 - Long prior treatment >8 years
 - Rapid initial response
 - Certain bcr-abl transcript types
 - Lower initial Sokal score
- Second attempts have succeeded at approximately 25% rate



26

שקופית 26: קריטריונים על מנת לשקול את הפסקת הנטילה של מעכבי הטירוזין קינאז

הפסקת הנטילה של מעכבי הטירוזין קינאז היא נושא שעליו אנו מנסים לדבר עם המטופלים שלנו וישנם כמה קריטריונים שיש לקחת בחשבון. הקריטריון הראשון הוא שאתם חייבים להשתמש בתרופה אשר עובדת, ואשר עובדת מזה כבר זמן ממושך. כמו כן, המטופל חייב להיות בהפוגה עמוקה, פירושו של דבר הפוגה מולקולרית רבה של 4 (MMR4, באנגלית), למעשה הפחתה של 4 לוגים (4 log) או 0.01% על בסיס בדיקת ה-PCR, או אפילו נמוך יותר. אנו רוצים שהם ימצאו ברמה מאוד עמוקה של הפוגה ושהם יישארו שם במשך כמה שנים לפני שאנו מנסים את להפסיק את נטילת התרופה.

בנוסף, אתם חייבים להיות מוכנים להיות מנוטרים כל חודש במהלך החודשים הראשונים. ואם המספרים מתחילים לעלות שוב, עליכם לחזור אל התרופה. אבל אם המספרים נשארים נמוכים והכול נראה טוב, הניטור שלכם יתרחש בתדירות נמוכה יותר, אבל עדיין תהיו תחת מעקב.

לכן, אנו יודעים שההפוגה ללא טיפול היא כעת אפשרות שחלק מן המטופלים ירצו לנסות, על ידי הבאת המחלה להפוגה מאוד עמוקה.

I am in remission, and don't want to stop What else?

- **You are not alone**
- **If you are doing fine, great --- but take your medication and get monitored**
- **If you are having side-effects, don't accept it –**
 - **Consider decreasing dose with approval of your doctor, followed by monitoring**
 - **Don't just skip doses**
 - **If that fails, consider changing TKIs – they all have different side-effects**
- **If you are having cost issues, talk to your medical team**

27

שקופית 27: אני נמצא בהפוגה ואינני רוצה להפסיק... אז מה?

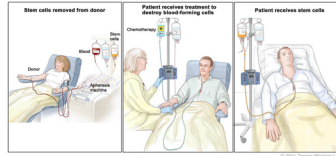
ובכן, מה קורה אם אינכם מגיעים להפוגה מספקת על מנת להיות מסוגלים להפסיק ליטול את התרופה או, כפי שאמרו לי מטופלים: אם זה לא מקולקל, אין מה לתקן. כלומר, אינני רוצה להמר על ידי זה שאני מפסיק לקחת את התרופה. זה בסדר. למעשה, כיום רוב המטופלים לא מפסיקים ליטול תרופות אלו. אם אתם מרגישים בסדר והכול נראה טוב, זה נהדר; אתם יכולים להמשיך ליטול את התרופה, להיות מנוטרים ולחיות חיים נחמדים.

אבל מה קורה אם אתם לא מרגישים טוב? מה קורה אם הרופא אומר לכם שהכול טוב, אתם נמצאים בהפוגה וערך ה-PCR שלכם הוא פחות מ-1%, אבל אתם לא שמחים בגלל שיש לכם התכווצויות שרירים, כאבים, בחילות ושלשולים ואינכם מוכנים לקבל זאת? אינכם חייבים, בגלל שיש הרבה דברים שאפשר לעשות. אתם יכולים אז לדבר עם הרופא שלכם לראות האם ניתן להנמיך את המינון, כך שלא תהיינה לכם כל כך הרבה תופעות לוואי ולפעמים אפילו ניתן להחליף את התרופה על מנת לראות האם הדבר יעבוד. וכך, חלק מן המטופלים יכולים להיראות ממש טוב מבחינת השליטה על המחלה, אבל מנקודת המבט שלנו כרופאים, אם הם לא מרגישים טוב, לא ביצענו את עבודתנו.

וישנו גם עניין המחיר. דברו עם הרופא שלכם אודות המחיר, בגלל שיש דברים שהצוות הרפואי יכול לעשות על מנת לעזור לכם. ישנן תוכניות תמיכה עבור מספר רב של מטופלים. היו לי מטופלים שחשבו שבגלל שיש להם ביטוח נהדר, הם לא יהיו זכאים לכל תמיכה נוספת. הם מופתעים לגלות שישנן תוכניות תמיכה זמינות, אפילו עבור אנשים הנמצאים בקטגוריות הטובות יותר, בגלל שעדיין יש להם השתתפות עצמית.

Other Treatments for CML

- **Allogeneic (donor) hematopoietic stem cell transplants**
 - Today used mostly is advanced phases of disease or very resistant disease



- **Interferon**
 - Used mostly during pregnancy
- **Omacetaxine (Synribo)**
 - Used in resistant disease



28

שקופית 28: טיפולים אחרים עבור CML

לבסוף, אני רוצה לדבר על טיפולים אחרים עבור CML. יש לנו השתלות מח העצם, טיפול אגרסיבי זה דורש אשפוז אבל יכול לרפא אנשים. עם זאת אפשרות טיפול זו בדרך כלל מוגבלת למטופלים אלו עבורם התרופות האחרות אינן פועלות או עבור מטופלים בעלי נסיבות מיוחדות.

אינטרפרון, הטיפול בו השתמשנו לפני הופעת מעכבי הטירוזין קינאז, עדיין נמצא בשימוש לפעמים במקרים של הריון. יש לנו גם תרופה הנקראת אומצטקסין (שם מותג Synribo®), הניתנת בזריקה, עבור מטופלים הנמצאים בשלבים מתקדמים יותר של המחלה. השימוש בה איננו שכיח בארצות הברית אבל אנו משתמשים בתרופות אלו כאשר אנו נתקלים באנשים אשר אינם מגיבים למעכבי הטירוזין קינאז.

Newer Medications on the Horizon???

TKI	Features	Current status
ABL-001	Allosteric inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Completed phase 1, single agent and combination Pivotal phase 3 3rd line v bosutinib started
Radotinib	2 nd generation	<ul style="list-style-type: none"> Approved in South Korea 1st and 2nd line Pending studies elsewhere
PF-114	Ponatinib analog, not binding VEGFR	<ul style="list-style-type: none"> Nearing MTD Starting phase 2
K0706	3 rd generation	<ul style="list-style-type: none"> Phase 1 started

29

שקופית 29: תרופות נוספות באופק???

כמובן שיש גם תרופות חדשות יותר הנמצאות תחת מחקר. העיקרית מבניהן, ABL-001, הראתה פעילות רבה נגד ה-CML, לכן אנו מתרגשים בנוגע לתרופה זו. היא מגיעה לאט מאוד אל השוק, גם בגלל שלא הרבה מטופלים זקוקים לה בגלל הצלחת מעכבי הטירוזין קינאז. אבל, ישנם מחקרים קליניים שזמינים עבור אנשים אשר אינם מגיבים לטיפולים אחרים. למרבה המזל, אין הרבה אנשים כאלו.



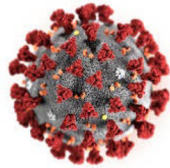
Remaining Challenges?

- Most CML patients do well and can expect a normal lifespan
- Understand and reduce long term side effects
- Increase the pool of patients who obtain deep response to allow more TKI discontinuations
- Improve second attempts at TKI discontinuation
- Help those with resistant disease
- Improve treatment and monitoring in third world countries
- Grapple with escalating costs

30

שקופית 30: אתגרים שנתרו?

ומהם האתגרים שנתרו? למרבה המזל, רוב המטופלים החולים ב-CML מרגישים טוב ויכולים לצפות לתוחלת חיים מלאה. יחד עם זאת, אנו רוצים להגדיל את מספר האנשים אשר ינסו להגיע למצב של הפוגה ללא טיפול (TFR, באנגלית), אולי באמצעות טיפול ראשוני אגרסיבי יותר. אנו גם רוצים לנסות לשפר את היכולת שלנו לבחור במטופלים המסוימים הזקוקים לניסיון שני בהפסקת מעכבי הטירוזין קינאז, או מטופלים המפגינים עמידות לתרופות. ולאחר מכן, אנו רוצים לנסות להתמודד עם חלק מבעיות העלות הרפואית.



CML and Coronavirus

- At the present time there is no evidence to suggest that CML patients are at higher risk of contracting COVID-19 or having a more severe form of viral infection (American Society of Hematology)
- Some TKI medications prolong QTc (heart rhythm). Hydroxychloroquine and Azithromycin (medications being studied in coronavirus) also prolong QTc --- Use with caution.
- The iCMLf is collecting data on CML-COVID-19, check the website for updated details. The LLS is also providing updates as available.

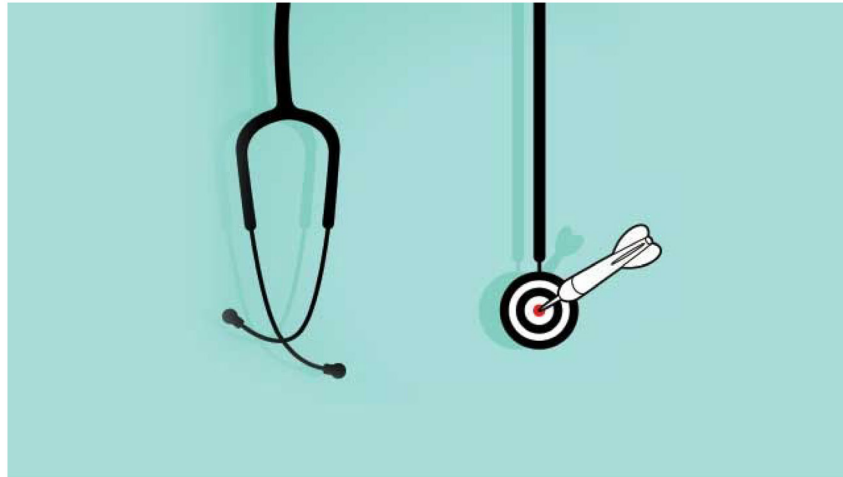
31

שקופית 31: CML ווירוס הקורונה

לבסוף, השקופית האחרונה שלי דנה בוירוס הקורונה. ברור שהוא נמצא במחשבותינו בכל עת. מה אנו יודעים לגבי CML ווירוס הקורונה? לא הרבה כרגע. אנו עדיין לומדים אודות וירוס הקורונה. אבל, כעת, אין עדיין כל הוכחה המעידה על כך שחולים עם CML נמצאים בסיכון גבוה יותר לחלות בוירוס הקורונה, ואם הם למרבה הצער נדבקים בוירוס הקורונה, למרבה המזל כעת נראה שהמטופלים הסובלים מ-CML הם כמו כל חלק אחר מן האוכלוסייה. CML איננה סוג של מחלה המדכאת מאוד את המערכת החיסונית, לכן לא נראה שווירוס הקורונה פוגע קשה יותר באוכלוסיית מטופלי ה-CML. יחד עם זאת, אני צריך להזהיר אתכם שכמה מתרופות ה-CML גורמות לבעיה בקצב הלב, הנקראת הארכת QTc (QTc prolongation), וחלק מן התרופות הנחקרות עבור הטיפול בוירוס הקורונה, כגון הידרוקסיכלורוקווין (hydroxychloroquine) וזיתרומקס (zithromax) - תרופות אלו אודותיהן שמעתם הרבה בחדשות - גם הן מאריכות את טווח ה-QTc. לכן על הרופא שלכם להיות מודע למחלה שלכם ולתרופות אותן אתם נוטלים.

נעשים מאמצים רבים על מנת ללמוד יותר על CML ועל וירוס הקורונה ואני מציע לפנות אל ה-LLS למידע נוסף.

**Thank you.
Questions?**



32

שקופית 32: תודה רבה. שאלות?

ובכך, אני רוצה להחזיר את השידור אל המראיין שלנו. אני מקווה שעשיתי עבודתי נאמנה ועניתי על הרבה מן השאלות שלכם, אבל אני אשמח לענות על שאלות נוספות. תודה לכם.

Q&A SESSION

Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

- **Ask a question by phone:**
 - Press star (*) then the number 1 on your keypad.
- **Ask a question by web:**
 - Click “Ask a question”
 - Type your question
 - Click “Submit”

Due to time constraints, we can only take one question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY

33

שקופית 33: חלק שאלות ותשובות

גב' פיגרואה-ריברה:

המון תודה לך, דר' גולדברג.

השאלה הראשונה שלנו מגיעה מן הקהלה המקוון שלנו. האם ישנה נקודה בזמן, במהלך הפוגה או אחריה, בה ה-CML יכולה להפוך ללוקמיה מיאלואידית חריפה (AML, באנגלית)?

דר' גולדברג:

ובכן, ה-CML וה-AML הן מחלות שונות; הן לא באמת מתחלפות מאחת אל השנייה, אבל זהו יותר עניין של שמות. כפי שראיתם בשקופית מוקדמת יותר, מה שקורה עם מחלת ה-CML, אם לא מטפלים בה, היא עוברת למה שנקרא משבר פיצוץ. בשלב משבר הפיצוץ, תחת המיקרוסקופ מח העצם נראה בדיוק כמו שהוא נראה במחלת ה-AML. ישנם הרבה תאי בלאסט גדולים ומכוערים אשר אינם מתפקדים ואינם נלחמים בזיהומים, ולכל עניין ודבר, הדבר דומה ל-AML. זהו יותר משחק של שמות.

לכן, במובנים מסוימים התשובה היא כן, שמחלת ה-CML הופכת להיות מחלת AML, אבל באופן טכני אנו קוראים לכך מחלת CML אשר הפכה למשבר פיצוץ. מטופלים הסובלים ממחלת CML במשבר פיצוץ מקבלים טיפול כימותרפי אגרסיבי, מבוסס בית חולים ולעתים קרובות הם מועברים להשתלות של מח העצם. ואנו מנסים למנוע זאת, את המעבר של מחלת ה-CML ממחלה שהיא פחות אגרסיבית, אל משבר פיצוץ הנראה כמו AML.

גב' פיגרואה-ריברה:

תודה לך, דר' גולדברג. אנו נשמע את השאלה הבאה מקהל המתקשרים הטלפוני שלנו.

מפעיל:

תודה לך, ליזט. אנו נשמע כעת מתקשרת מטקסס. ג'סיקה (Jessica, באנגלית), אנחנו איתך.

ג'סיקה (Jessica, באנגלית):

שלום. הרופאה שלי המליצה לי ליטול מעכבי טירוזין קינאז רק מיום שני עד יום שישי, ואינני נוטלת אותם במהלך סוף השבוע. קודם כל, האם זה בסדר? שנית, כרגע, ספירת טסיות הדם שלי היא נמוכה והיא ביקשה ממני לא ליטול מעכבי טירוזין קינאז במשך 10 ימים. אבל אתה אמרת שלעולם אין לפספס כדור, לכן אני רוצה להיות בטוחה שאני עושה את הדבר הנכון.

דר' גולדברג:

טוב, תודה לך על השאלה. באחת מן השקופיות אשר ראיתם קודם, ראינו שאחת מתופעות הלוואי של מעכבי הטירוזין קינאז היא דיכוי של ספירות הדם. זוהי אחת מתופעות הלוואי היותר שכיחות ואחת מאלו היותר מטרידות עבורנו, הרופאים, ועבור המטופלים, בגלל שעלינו להתחיל לכוון את הטיפול. מה שהרופאה שלך עושה הוא למעשה מאוד מתאים. הוא או היא מנסים לתת לך את התרופה, אבל לאחר מכן לכוון את המינון על מנת להבטיח שספירת טסיות הדם וספירות דם אחרות תישארנה יציבות. לפעמים עלינו להפחית את המינון, או לבקש ממטופלים לדלג על מנה, אבל הדבר נעשה תחת השגחה של רופא.

בנוסף למעקב אחר ספירות הדם, הרופאה שלך תמשיך לעקוב אחר תוצאות בדיקת ה-PCR. לכן, היא תבטיח שתופעות הלוואי תהיינה בשליטה על ידי המינון הנמוך יותר, אבל היא גם תבטיח שהיעילות עדיין נמצאת, שהתרופה פועלת, על ידי מעקב אחר תוצאות בדיקת ה-PCR. כאשר אמרתי לא להחמיץ מנות, התכוונתי לאנשים העושים זאת על דעת עצמם, ללא השגחת רופא. תחת השגחה של רופא המבצע מעקב צמוד והאומר לכם לעשות זאת בגלל שהוא רוצה להיות בטוח שאתם יכולים לסבול את השפעות התרופה, זהו סיפור אחר לגמרי וזה מאוד מתאים. זה מה שהרופאה שלך מנסה לעשות.

ג'סיקה (Jessica, באנגלית):

בסדר, המון תודה לך.

גב' פיגוראה-ריברה:

תודה לך על השאלה.

דר' גולדברג, השאלה הבאה שלנו: יותר ויותר מבוגרים צעירים מקבלים אבחנה של CML, בדומה לרומן ריינס אשר קיבל את אבחנתו בשנות ה-20 לחייו. בגלל שמטופלים כך כל צעירים יהיו חייבים ליטול מעכבי טירוזין קינאז למשך כל ימי חייהם, איך הרופאים מחליטים באלו תרופות, או באלו טיפולים להשתמש קודם במטופלים צעירים יותר?

דר' גולדברג:

זוהי שאלה מצוינת ומשהו שיש להתייחס אליו. אנו יודעים שבדרך כלל, הגיל הממוצע בו מחלת ה-CML מתפתחת הוא בשנות ה-50 המאוחרות עד שנות ה-60 המוקדמות. הדבר היה נכון עבור שנים רבות מאוד. אבל, ישנם אנשים צעירים יותר אשר גם הם מפתחים את המחלה. כאשר אנו רואים מטופל צעיר, במיוחד אחד אשר רוצה ילדים בשלב מאוחר יותר, אנו רוצים לדבר הרבה על מטרות הטיפול. ישנם אנשים אשר לא מפריע להם לקחת כדור למשך כל שארית חייהם, ויש מטופלים אשר ממש רוצים לחשוב אודות האפשרות להפסיק ליטול את תרופות ה-CML שלהם בנקודה מסוימת. לכן, אם מדובר במטופל אשר יהיה מוכן לנסות להפסיק את הטיפול בהמשך הדרך, יכול להיות שאבחר בתרופה אגרסיבית יותר, מעכבי הטירוזין קינאז מן הדור השני כגון דסטיניב, נילוטיניב ובוסוטיניב – אחת מן התרופות היותר אגרסיביות הללו – בתקווה שהוא ייכנס אל הפוגה ממש עמוקה, כך שהוא יוכל להפסיק את הטיפול בהמשך הדרך.

הדבר חשוב במיוחד עבור נשים צעירות יותר אשר תרצנה להיכנס להריון מאוחר יותר. לא ניתן ליטול מעכבי טירוזין קינאז בהריון. לכן, אם אישה תומר לי שהיא אולי תהיה מעוניינת להיכנס להריון, אני רוצה לוודא שערך ה-PCR שלה נמוך ככל האפשר לפני שהיא נכנסת להריון. ובגלל זה, אולי ארצה לתת לה מעכבי טירוזין קינאז אגרסיביים יותר. אפשרויות הדור השני הן לעתים קרובות מועדפות עבור מטופלים צעירים יותר, בכדי לנסות להכניס אותם אל תוך הפוגה מאוד עמוקה כך שיהיה להם סיכוי לחוות הפוגה ללא טיפול. או, אם יש צורך שהן יפסיקו את נטילת מעכבי הטירוזין קינאז לתקופה מסוימת במהלך הריון, הן יוכלו לעשות זאת בבטחה.

גבי פיגוראה-ריברה:

תודה לך, דר' גולדברג. היו לנו כל כך הרבה שאלות אודות הריון ומחלת ה-CML ולכן אני רוצה להודות ל-קורטני (Courtney, באנגלית) עבור התגובה שלה. היא אומרת: לאחרונה ילדתי את בני לאחר שעקבתי אחר פרוטוקול הפסקה כך שאוכל להיות בהריון נורמלי ללא תרופות. אני אשמח שאחרים יידעו שזו יכולה להיות אפשרות עבורם. אז תודה לך, קורטני (Courtney, באנגלית) ומזל טוב! השאלה הבאה שלנו היא מקהל המאזינים הטלפוני.

מפעיל:

תודה, ליזט. אנו נשמע כעת את אן (Anne, באנגלית) מניו יורק. בבקשה.

אן (Anne, באנגלית):

שלום, דר' גולדברג, זו הייתה ממש שיחה מצוינת, אני מאוד מעריכה אותה. יש לי שאלה בנוגע ללוקמיה לימפוציטית חריפה (acute lymphoblastic leukemia, ALL), במיוחד מתת סוג "Ph like". לאחרונה, אנו מוצאים ספרות בנוגע למעכבי טירוזין קינאז הפועלים עבור אנשים שאינם סובלים מ-CML, אלא מ-ALL עם פנוטיפ הדומה לזה של מטופלים בעלי כרומוזום פילדלפיה. האם אתה יודע עד כמה יעילות התרופות עבור מטופלים אלו, בכדי לעזור להם במהלך הטיפול?

דר' גולדברג:

תודה לך על השאלה שלך. אז, לוקמיה לימפוציטית חריפה, או ALL באנגלית, היא אחת מסוגי הלוקמיה החריפים, האגרסיביים. כפי ששוחחנו בהתחלה, לוקמיה היא סרטן של תאי הדם הלבנים. סוג זה של סרטן הוא לימפוציטי, פירושו שהוא לא של התאים המיאלואידים, אלא הלימפוציטים בעצמם הופכים להיות סרטניים. ולאחר מכן החלק החריף הוא אודות הפיצוצים המכוערים הללו, ובמקרה זה פירושו של דבר הוא שהמחלה היא מאוד אגרסיבית. לכן, מטופלים אלו בדרך כלל הופכים להיות מאוד חולים, די בפתאומיות, בגלל שתאים אלו מתפתחים במהירות רבה וגם הורסים את מח העצם בזמן קצר, יחסית. בכמה שבועות, מטופל הסובל מ-ALL הופך להיות מבריא למדי, לחולה למדי.

עבור מטופלים אלו, אנו זקוקים לטיפול די אגרסיבי. אנו בדרך כלל מדברים על שילוב של כימותרפיות, של כימותרפיות מסורתיות, כאלו המאפשרות אנשים בבית חולים והמצריכות השגחה מאוד צמודה. כעת, בחלק קטן ממטופלי ה-ALL, כאשר אנו מביטים אל תוך התאים, אנו יכולים לראות שכרומוזום מספר 22 שבור. למעשה, במטופלים מעל גיל 50 הסובלים מ-ALL, הנוכחות של כרומוזום פילדלפיה היא די שכיחה. הדבר נקרא בדרך כלל "Ph+ ALL". מסיבה מסוימת, לילדים הסובלים מ-ALL אין בדרך כלל את כרומוזום פילדלפיה, למרות שהם יכולים לסבול ממוטציה זו.

צורתו של כרומוזום פילדלפיה היא מעט שונה במחלת ה-ALL אבל מעכבי טירוזין קינאז יכולים לסייע בטיפול ב-Ph+ ALL, כאשר הם ניתנים ביחד עם כימותרפיה. לכן, אין אנו משתמשים בהם בלבד, אנו משלבים אותם עם תרופות הכימותרפיה. ורוב המטופלים יכולים להגיע להפוגה עם שילוב של מעכבי טירוזין קינאז ביחד עם כימותרפיה ולאחר מכן הרבה מן המטופלים אלו יעברו השתלות מח עצם. ישנו גם תת סוג של מחלת ה-ALL המסוגל כ-"Ph like", היכן שאנו לא יכולים למצוא את כרומוזום פילדלפיה, אבל למטופלים יש שינויים לא נורמליים דומים בגנים אחרים. התשובה לשאלה האם מעכבי טירוזין קינאז עובדים או לא עבור מטופלים אלו איננה ברורה. לכן, רופאים רבים לא ישתמשו במעכבי טירוזין קינאז אם הם לא ימצאו את כרומוזום פילדלפיה או את חלבון האיחוי BCR-ABL. את אלו לא ניתן למצוא בתת הסוג "Ph like" וכך, למטופלים אלו יינתנו טיפולים אגרסיביים של שילובי כימותרפיה.

גבי פיגוראה-ריברה:

תודה לך דר' גולדברג. השאלה הבאה היא: האם אתה יכול בבקשה להתייחס לטיפול במינון מופחת עבור CML? נראה שהרבה מטופלים נוטלים 200 מ"ג של אימטיניב, או לפעמים 300, אבל לא נראה שיש תמיכה רחבה בקרב הרופאים לך, או מחקרים אשר רופאים סקרו בנוגע לעניין.

דר' גולדברג:

כמובן. כאשר אני מטפל במטופל אשר אובחן לאחרונה, אני רוצה להבטיח שהוא ייכנס להפוגה. אני רוצה לוודא שאני אוכל להביא אותם לנקודה בה לא ניתן לאתר את כרומוזום פילדלפיה באמצעות בדיקות הכרומוזומים או שערכי בדיקת ה-PCR שלהם הם פחות מ-1%. לכן, משלב מוקדם, אני אנסה לתת למטופלים מעכבי טירוזין קינאז רבים ככל שהם יכולים לסבול, בכדי להגיע להפוגה. מנה מלאה של אימטיניב היא 400 מ"ג, 100 מ"ג עבור דסטיניב, 300 מ"ג עבור נילוטיניב, או 250 או 500 מ"ג עבור בוסוטניניב.

אבל, ברגע שישנה הפוגה והמטופלים מרגישים טוב יותר, מתעוררת השאלה אם מנה מלאה תתחיל לגרום ליותר תופעות לוואי או לא. ישנה תנועה בתחום טיפול ה-CML להתחיל להפחית את המינון, במיוחד עם מעכבי טירוזין קינאז מן הדור השני, בגלל שאנו חושבים שהתרופות הן למעשה יותר חזקות ממה שהן צריכות להיות. וכך, ישנם הרבה מאמרים כעת התומכים בהפחתת מינון של תרופות מן הדור השני עבור מטופלים המגיעים להפוגה ויכול להיות שאפילו נוצר קונצנזוס להתחיל לעשות זאת במטופלים מבוגרים יותר.

עבור אימטיניב (Gleevec) המינון המסורתי היה 400 מ"ג. אנו רואים, עם תאים במבחנת בדיקה, שגם 300 מ"ג יעבדו ואנו יודעים שהמטופלים ירגישו טוב עם 300 מ"ג. אבל לאחר שמגיעים אל מתחת ל-300 מ"ג, לפחות במבחנת בדיקה, אין זה מספיק על מנת ממש לעצור את הגדילה של כרומוזום פילדלפיה. בשל כך, באופן כללי, אנו לא ננסה להשתמש במינונים של 200 מ"ג או פחות. יחד עם זאת, יש לי כמה מטופלים שהרגישו טוב, אשר רמותיהם הופחתו על בסיס ניטור באמצעות בדיקות ה-PCR. בסופו של דבר, אני חושב שהניטור הוא חיוני. אם אתם הולכים לבצע שינוי בטיפול התרופתי, יש לוודא ניטור. אתם יכולים לנסות משהו, לבצע בדיקת PCR 3 חודשים לאחר מכן ואם הדבר עובד, אתם תדעו. ואם הדבר איננו עובד, תדעו שזה לא היה הדבר הנכון לעשות.

לפיכך, יש לנו היכולת לנסות ולבצע ניטור. אני לא אתווכח עם מטופל הנוטל 200 מ"ג של Gleevec כל הזמן ואשר בדיקות ה-PCR שלו תמיד שליליות, או בעלות ערך של 0.11 או דומה לכך. אם זהו המקרה, התוצאות מוכיחות שזה מספיק עבור מטופל זה.

גב' פיגוראה-ריברה:

תודה לך. השאלה האחרונה שלנו להיום: אני נמצא בהפוגה ללא טיפול במהלך 3 השנים האחרונות. במהלך תקופה זו, תוצאות הבדיקות שלי היו יציבות. למרות זאת, אני מודאג. ישנו הבדל משמעותי בין התוצאות המגיעות מבדיקת ה-PCR עבור הדם שלי לעומת דגימת השאיבה ממח העצם. מהן התוצאות הנכונות? האם שתיהן רק פיסות של מידע והאם תוצאה אחת חשובה יותר מן השנייה?

דר' גולדברג:




בדיקת מח העצם בדרך כלל תבדוק את הקורלציה (או ההסכמה) בין מח העצם והדם. כאשר זה מגיע לבדיקות ה-PCR, קורלציה זו היא די גבוהה. הקורלציה בין מח העצם ובדיקות הדם, כאשר אנו מביטים על כרומוזומי פילדלפיה הנמדדים באמצעות בדיקות ה-FISH או באמצעות ציטו-גנטיקה, היא לא כל כך טובה. לכן, בדרך כלל אנו נשתמש בבדיקות ה-PCR בגלל שהקורלציה בין השניים כל כך טובה. אם מטופל הנוטל תרופה נמצא מתחת ל-1%, אנו די שמחים – הוא נמצא בהפוגה. אם הוא מתחת ל-0.1%, הוא נמצא בהפוגה עמוקה. כעת, עבור הפוגה ללא טיפול (TFR, באנגלית), על מנת להפסיק לגמרי את הטיפול, ההמלצות הנוכחיות הן שהערך תמיד צריך להיות מתחת ל-0.1%. לכן, אם אתם מתחילים לעלות מעל ל-0.1% על בסיס בדיקת ה-PCR, אז ההפוגה כבר אינה מספיק עמוקה ולכן לא מתאים יותר להיות ללא טיפול. זהו קו-הגבול בו תרצו להתחיל את הטיפול מחדש. אבל בדרך כלל, צריכה להיות קורלציה טובה בין תוצאות ה-PCR ובדיקות מח העצם.

הסיבה השנייה בגללה עלולה שלא להיות קורלציה, אם אנו מדברים על בדיקת ה-PCR, היא הנפח. יש צורך בכמות גדולה של דם או כמות גדולה של מח עצם על מנת לקבל תוצאות בדיקות מדויקות. לפעמים, אני רואה רופאים אשר שולחים רק טיפה קטנה של מח עצם והם חושבים שהם הולכים לקבל תוצאות PCR מדויקות, ויכול להיות שהיא לא תהיה מדויקת במקרה זה. יש צורך בכמות גדולה יותר, בגלל שאם יש לכם רק דגימה קטנה של מח עצם, התוצאות עלולות לא להיות אמינות.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

HOW TO CONTACT US:

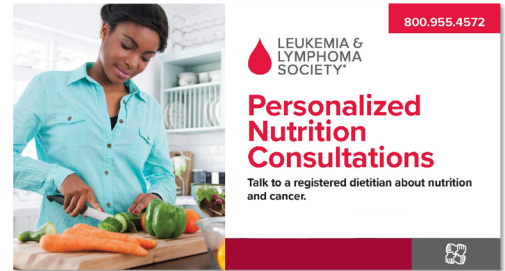
To contact an **Information Specialist** about disease, treatment and support information, resources and clinical trials:

-  **Call: (800) 955-4572**
Monday to Friday, 9 a.m. to 9 p.m. ET
-  **Chat live online: www.LLS.org/InformationSpecialists**
Monday to Friday, 10 a.m. to 7 p.m. ET
-  **Email: infocenter@LLS.org**
All email messages are answered within one business day.

CLINICAL TRIAL SUPPORT CENTER

Work one-on-one with an LLS Clinical Trial Nurse Navigator who will help you find clinical trials and personally assist you throughout the entire clinical-trial process.

www.LLS.org/Navigation



NUTRITION CONSULTATIONS
Our registered dietitian has expertise in oncology nutrition and provides free one-on-one consultations by phone or email.

www.LLS.org/consult.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY™

34




שקופית 34: חינוך בנושא LLS ומשאבים לתמיכה

גב' פיגוראה-ריברה:

תודה לכם על כל השאלות שלכם. והמון תודה לך, דר' גולדברג, עבור המסירות המתמשכת שלך לחולים שלך. לאלו מכם אשר השתתפו בתוכנית של היום, אנו מקווים שהמידע אותו הצגנו היום יעזור לכם ולמשפחות שלכם בצעדים הבאים שלכם.

אם אתם זקוקים למידע נוסף, אתם יכולים לפנות למומחה LLS בטלפון 1-800-955-4572 (עבור המתקשרים מארה"ב), מהשעה 9 בבוקר עד 9 בערב, שעון ET, או שאתם יכולים ליצור איתנו קשר בדוא"ל בכתובת: infocenter@LLS.org. מומחי המידע שלנו זמינים לענות על השאלות שלכם בנוגע לאפשרויות טיפול, כולל מחקרים קליניים ולענות לשאלות נוספות שיכולות להיות לכם בנוגע לשירותי תמיכה, כולל עזרה כלכלית עבור הטיפול. ישנם גם שירותי מתורגמות ותרגום הזמינים עבורכם.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

Online Chats
Online Chats are free, live sessions, **moderated by oncology social workers**. To register for one of the chats below, or for more information, please visit www.LLS.org/chat.

Education Videos
View our free education videos on disease, treatment, and survivorship. To view all patient videos, please visit www.LLS.org/EducationVideos.

Patient Podcast
The Bloodline with LLS is here to remind you that after a diagnosis comes hope. To listen to an episode, please visit www.thebloodline.org.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY™

שקופית 35: חינוך בנושא LLS ומשאבים לתמיכה

יש לנו גם מרכז תמיכה למחקרים קליניים (Clinical Trial Support Center, CTSC), היכן שאחיות מנווטות, שהן אחיות מוסמכות עם מומחיות בנושא סרטן הדם, יכולות לעזור לכם לגלות אם מחקר קליני מסוים הוא האופציה הנכונה עבורכם. למידע נוסף, בקרו בכתובת www.LLS.org/Navigation (באנגלית).

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™ 877.557.2672

Help With Finances
The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers financial assistance* to help individuals with blood cancer.

The **LLS Patient Aid** Program provides financial assistance to blood cancer patients in active treatment. Eligible patients will receive a \$100 stipend. Visit www.LLS.org/PatientAid

The **Urgent Need** Program, established in partnership with Mopple's Love, helps pediatric and young adult blood cancer patients, or adult blood cancer patients who are enrolled in clinical trials, with acute financial need. The program provides a \$500 grant to assist with non-medical expenses, including utilities, rent, mortgage, food, lodging, dental care, child care, elder care, and other essential needs. Visit www.LLS.org/UrgentNeed

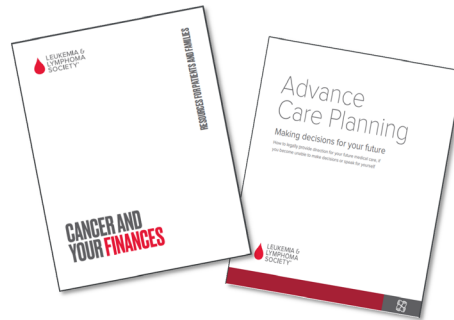
The **Susan Leng Pay-It-Forward Patient Travel Assistance** Program provides blood cancer patients a \$500 grant to assist with transportation and lodging-related expenses. Visit www.LLS.org/Travel

The **Co-Pay Assistance** Program offers financial support toward the cost of insurance co-payments and/or insurance premiums for prescription drugs. Visit www.LLS.org/CoPay

*Funding for LLS Co-Pay Assistance Program is provided by pharmaceutical companies. Funding for other LLS financial assistance programs is provided by donations from individuals, foundations, corporations, and the LLS membership.

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers the following financial assistance programs to help individuals with blood cancer:

www.LLS.org/Finances



To order free materials: www.LLS.org/booklets

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™ 36

שקופית 36: חינוך בנושא LLS ומשאבים לתמיכה

כתזכורת, אתם יכולים להוריד ולהדפיס את השקופיות וכמו כן להקשיב להקלטה של תוכנית זו מן האתר שלנו בכתובת www.LLS.org/Programs (באנגלית).

שוב, אנו רוצים גם להכיר ולהודות ל- Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis ו-Takeda Oncology עבור התמיכה בתוכנית זו.



THANK YOU

We have one goal: A world without blood cancers

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY*

37

שקופית 37: תודה רבה

דר' גולדברג, אני רוצה להודות לך שוב על הזמן שנידבת לנו היום. בשם האגודה ללוקמיה ולימפומה (Leukemia & Lymphoma Society, LLS), תודה שהצטרפת אלינו. להתראות וכל טוב.

סוף