Review

JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON
For Pure and Applied Sciences (JUBPAS)

Vol.32; No.3.| 2024

Development of Bone Marrow Transplantation Strategies

Rojan G.M. AL-Allaff

College of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq
rojsbio57@uomosul.edu.iq

تطورُ ستراتيجياتِ زراعةُ نخاعِ العظمِ

روجان غانم محمد العلاف

كلية العلوم،جامعة الموصل،موصل – العراق
rojsbio57@uomosul.edu.iq

Accepted: 29/6/2024 **Published:** 30/9/2024

ABSTRACT

The use of alternative stem cell sources, the growth of supportive healthcare facilities, and the expansion of indications for bone marrow transplantation (BMT) as well as partially matched donors from the same family are all continuing evolutionary trends as the use of BMT has been developed and expanded to include donors who are not related by blood but have Partial histocompatibility antigen compatibility. Although the outcomes of these transplants are not as good as those performed with first-degree siblings, patients with leukemia, aplastic anemia, and immunodeficiency disorders who cannot receive treatment otherwise they can receive it now. Patients suffering from diseases such as acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, and Hodgkin lymphoma also show success with autologous bone marrow transplants. Furthermore, bone marrow or blood stem cell support is used after intensive chemotherapy. Patients with stage II, III, and IV breast cancer can benefit from treatment with bone marrow cells found in peripheral blood. In this review, the most important developments in autologous and allogeneic bone marrow transplantation, the control of infectious diseases, and the use of gene therapy to alter genetic disorders that are transmitted from parents to their offspring through bone marrow or peripheral blood infusions are outlined**.**

Key words:
Bone marrow transplantation; stem cells; leukemia; Breast cancer; aplastic;anemia; Hodgkin lymphoma.

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652 | www.journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | info@journalofbabylon.com

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

Review
JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON
For Pure and Applied Sciences (JUBPAS)
Vol.32; No.3.| 2024

الخلاصة

إن استخدام مصادر الخلايا الجذعية البديلة، ونمو مرافق الرعاية الصحية الداعمة، والتوسع في مؤشرات زراعة نخاع العظم Bone marrow transplantation فضلا عن المتبرعين من العائلة نفسها المتطابقين جزئيًا، كلها اتجاهات تطورية مستمرة، إذ تم تطوير استخدام BMT وتوسيعه ليشمل المتبرعين الذين لا تربطهم صلة قرابة بالدم ،ولكن لديهم توافق جزئي في مستضدات التوافق النسيجي Histocompatibility antigens، وعلى الرغم من أن نتائج عمليات زرع الأعضاء هذه ليست جيدة مثل تلك التي يتم إجراؤها مع الأشقاء من الدرجة الأولى، إلا أن المرضى الذين يعانون من سرطان الدم leukemia ، وفقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia ، واضطرابات نقص المناعة الذين لا يستطيعون تلقي العلاج بطريقة أخرى يمكنهم تلقيه الآن. كما ان المرضى الذين يعانون من أمراض مثل سرطان الدم النخاعي الحاد Acute myeloid leukemia ، وسرطان الدم الليمفاوي الحاد Acute myeloid leukemia ، وسرطان الغدد الليمفاوية Acute lymphoblastic leukemia ،هودجكين Hodgkin lymphoma يظهرون نجاحاً في عمليات زرع نخاع العظم الذاتي. فضلا عن ذلك، يتم استخدام دعم نخاع العظم ،أو الخلايا الجذعية في الدم بعد العلاج الكيميائي المكثف. يمكن للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي Breast cancer المرحلة الثانية ،والثالثة ،والرابعة الاستفادة من العلاج بخلايا نخاع العظم، المتواجدة في الدم المحيطي. في هذه المراجعة ، تم توضيح أهم التطورات في زراعة نخاع العظم الذاتيAutologous bone marrow ، والخيفي Allogeneic ، ومكافحة الأمراض المعدية، واستخدام العلاج الجيني لتغيير الاضطرابات الوراثية التي تنتقل من الآباء إلى ذريتهم من خلال نخاع العظم ،أو تسريبات الدم المحيطي.

الكلمات المفتاحية: زرع نخاع العظم؛ الخلايا الجذعية؛ سرطان الدم؛ سرطان الثدي؛ فقر دم اللا تنسّجي؛ هودجكين سرطان الغدد الليمفاوية.

المقدمة

تجرى عملية زراعة نخاع العظم لعلاج الأمراض الخبيثة Malignant diseases ، والأمراض غير الخبيثة Non malignant diseases مثل: فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia ، والأمراض الوراثية Genetic diseases . يعتمد نجاح زراعة نخاع العظم لعلاج الأورام الخبيثة على قدرة الأدوية السامة للخلايا ،أو الإشعاع المستخدم لإعداد المريض للقضاء على الخلايا الخبيثة في المريض ،وعلى قدرة الخلايا المانحة على التوسط في السيطرة على التأثيرات المناعية التي يطلق عليها الترقيع مقابل الورم Graft–versus–tumor ، يعتمد نجاح عمليات زراعة نخاع العظم لعلاج امراض نقص المناعة، أوالأمراض الوراثية على استبدال الخلايا المضيفة المكونة للدم غير الطبيعية بخلايا جذعية طبيعية مكونة للدم قادرة على تصنيع المنتج الخلوي الناقص، أو سلالة الخلية المتضررة [1].هناك مصادرعدة للخلايا الجذعية: الخيفي Allogeneic marrow (الأشقاء المتطابقون في مستضدات التوافق النسيجي(HLA) Human leukocyte antigens، المتبرعين غير المرتبطين المتطابقين في HLA، المتبرعين ذوي الصلة المتطابقين جزئيًا) ،أوالذاتية (نخاع العظم أو الدم المحيطي). يعتمد اختيار المصدر الجيد الخلايا الجذعية على عوامل عدة أهمها، وجودالشقيق المتطابق Allogeneic marrow المطلوب لعمليات زرع الأعضاء ،عدم وجود الامراض الوراثية، الحالة المناعية للمستلم. وبالتالي، إما شقيق مطابق لـ HLA أو إذا لم يكن هناك شقيق متطابق، يمكن عدّ متبرع متطابق غير ذي صلة لتمكين BMT. في حالة BMT للورم الخبيث، قد يكون الأخ المطابق لـ HLA هو الخيار الأول للمرضى الذين يعانون من سرطان الدم الحاد، وسرطان الدم النخاعي المزمن (CML). وفي

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

حال عدم وجود شقيق متطابق، يمكن اعتبار المتبرع غير ذي صلة متطابق ولكن بنسبة أقل من أجل تمكين عملية زرع نخاع العظم Bone Marrow Transplants(BMT) كخيار ثانٍ[2] ، يجب في حالة الاورام الخبيثة ان يكون الخيار الأول لعملية زرع نخاع العظم ،هو الأخ المطابق لمستضدات التوافق النسيجي HLA خصوصاً في حالة مرضى سرطان الدم الحاد، وسرطان الدم النخاعي المزمن Acute leukemia and Chronic myeloid leukemia. أما بالنسبة لسرطان الدم الحاد، يمكن حصاد الخلايا الجذعية لنخاع العظم الذاتي أثناء شفاء المريض، وحفظها بالتبريد؛ حتى يكمل المريض علاج الاختزال الخلوي. يتم الآن إجراء كل من زرع النخاع العظمي الخيفي Allogeneic marrow والذاتي Autologous marrow للمرضى الذين يعانون من مرض هودجكين Hodgkin's disease وسرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكين–Non Hodgkin's lymphoma يتم معالجة الأورام الصلبة مثل سرطان الثدي Breast cancer والورم الأرومي العصبي Neuroblastoma بوساطة مصادر ذاتية للخلايا الجذعية [3] .

تُستخدم الخلايا الجذعية للدم المحيطي حاليًا عندما تظهر حالة تلوث النخاع بالورم ،أوعدم القدرة على جمع النخاع كمصدرٍ بديلٍ للخلايا الجذعية من نخاع العظم . قد تثبت الدراسات المكثفة أن للخلايا الجذعية المشتقة من الدم المحيطي كفاءة عالية وتؤدي الى استخدام أوسع لعمليات زرع نخاع العظم ، وذلك بسبب السهولة النسبية لتجميع تلك الخلايا مقارنة بخلايا نخاع العظم وإثبات أن تطعيم هذه الخلايا تحت التحفيز بعوامل النمو المكونة للدم هو أمر ضروري ومهم [4].

مؤشرات لزراعة نخاع العظم Indications for bone Marrow Transplantation

تعد زراعة نخاع العظم علاجًا ثابتًا لمجموعة متنوعة من المرضى الذين يعانون من اضطرابات خبيثة ،وغير خبيثة. وسيتم مناقشة هذه المؤشرات ضمن المراجعة الحالية .

ابيضاض الدم النقوي الحاد Acute Myelogenous Leukemia

يؤدي ابيضاض الدم النقوي الحاد Acute Myelogenous Leukemia في حالة عدم العلاج إلى تكاثر الخلايا الخبيثة التي تتسلل ،وتحل محل الخلايا الطبيعية المكونة للدم. يؤدي هذا عادة إلى الوفاة بسبب العدوى ،أو النزيف، مع متوسط بقاء على قيد الحياة لأقل من 2 شهر، وباستخدام العلاج الكيميائي المكثف في المقام الأول ، يتم الآن تحقيق معدلات شفاء كاملة تصل الى نسبة 70–80٪ في المرضى الذين يعانون من سرطان الدم النخاعي المزمن Chronic myeloid leukemia تحت سن 60 عامًا [5].ومع ذلك، لا يمكن الحصول على علاج لهذا المرض إلا عن طريق العلاج الإضافي. يتم حاليًا اتباع نهجين علاجيين. الأول هو استخدام العلاج الكيميائي بعد التحريض، والآخر استخدام زرع نخاع العظم ذاتي، أو خيفي .كان من الصعب تقييم المقارنات المباشرة بين طرائق العلاج المختلفة للمرضى الذين يعانون من سرطان الدم النقوي الحاد Acute myelogenous leukemia في الاستجابة الأولى. يؤدي العلاج الكيميائي في الأشخاص المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد Acute myelogenous leukemia بعد انتهاء فترة العلاج إلى البقاء على قيد الحياة من دون سرطان الدم لمدة 3 سنوات بنسبة 40–50% عند الأطفال و20–30% عند البالغين. ترتفع النتائج إلى حوالي 55% عند الأطفال، وحوالي 45% عند البالغين عندما يتم تعديل البيانات حسب العمر أقل من 45 عامًا ،ووقت بدء العلاج. تم تسجيل بيانات

قليلة نسبيًا في الأشخاص الذين يعانون من Acute myelogenous leukemia في مراحل العلاج الاولى الذين خضعوا لعمليات زرع من متبرعين بديلين ذوي صلة قرابه ،أو غير اقرباء، ولكن نسبة بقائهم على قيد الحياة من دون سرطان الدم تنخفض مقارنة بالحالة الاولى . تؤدي نتائج عمليات زرع الأعضاء الذاتية مع سرطان الدم النخاعي الحاد Acute myeloid leukemia في أول استجابة علاجية إلى حوالي 45% من البقاء على قيد الحياة من دون سرطان الدم لمدة 3 سنوات. وذلك لأن العلاج الكيميائي ،وزرع الأعضاء يتمتعان بظهور حالة خالية من سرطان الدم لمدة 3 و5 سنوات، فمن الصعب الاختيار بين هذين الخيارين. على الرغم من المطاولة في البقاء على قيد الحياة من دون مرض مع العلاج الكيميائي المكثف، فإن عددًا كبيرًا من المرضى، إما انهم لايستجيبون للعلاج الكيميائي، أو ينتكسون في النهاية بعد العلاج ،والتعافي. يمكن تقديم علاج ناجع محتمل للمرضى إما عن طريق زرع نخاع العظم الخيفي أو الذاتي [6,7] .

ابيضاض الدمِ الليمفاوي الحاد Acute Lymphoblastic Leukemia

يمثل ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) حوالي 90% من حالات ابيضاض الدم الحادة لدى الأطفال. يحقق الاطفال شفاء كاملا مع العلاج الكيميائي بنسبة قد تصل الى أكثر من 90% مع معدلات البقاء على قيد الحياة خالية من المرض على المدى الطويل بنسبة 70 – 80%. إن استخدام العلاج الكيميائي للبالغين لايعطي نتائج ايجابية مقارنة بالاطفال، ولكن في الآونة الأخيرة تحسنت النتائج مع استخدام أنظمة علاجية أكثر مقارنة بالسابق[8]. سجلت بعض الدراسات عن معدل شفاء يتراوح بين 75 إلى 90% مع بقاء ما يقرب من 35% من جميع المرضى في حالة مستقرة ،قد تستمر لمدة 5 إلى 10 سنوات بعد التشخيص. عادة المرضى الذين ينتكسون ،ويقاومون الشفاء لديهم تشخيص سيئ للمرض. يمكن إنقاذ حوالي 30% من هؤلاء المرضى عن طريق زرع نخاع العظم. في الآونة الأخيرة تم تسجيل 22 مريضًا مقاومين للعلاج الكيميائي الأولي.ولكنهم خضعوا لعملية زرع نخاع العظم الخيفي Allogeneic bone marrow transplantation. دخل جميع المرضى الـ 22 في مرحلة الشفاء باستخدام عملية زرع نخاع العظم BMT، وتم تحقيق البقاء على قيد الحياة من دون اعراض مرض بنسبة 38٪. يعد استخدام زرع نخاع العظم الخيفي لدى البالغين المصابين با بيضاض الدم الليمفاوي الحاد (ALL) الأكثر إثارة للجدل[9].تم مؤخرًا نشر مقارنة بين بيانات الزرع لنخاع العظم التي تم جمعها للبالغين الذين يعانون من ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد (ALL) في مرحلة التشافي الأولية ونتائج دراسة سريرية كبيرة ضمن مجموعة من المراكز الصحية التي استخدمت العلاج الكيميائي[10] . كان احتمال البقاء على قيد الحياة من دون سرطان الدم لمدة خمس سنوات 38% مع العلاج الكيميائي، و لكن مع عمليات زرع نخاع العظم وصلت النسبة الى 44% . كانت أسباب فشل العلاجات المختلفة: مع العلاج الكيميائي، كانت 96% من حالات الفشل ناتجة عن الانتكاس و4% كانت مرتبطة بالعلاج؛ اما في حالة زرع الأعضاء، كان 32% من حالات الفشل ناجمة عن الانتكاس و68% كانت مرتبطة بالعلاج. ومع ذلك، هناك بعض الدراسات توصي بزراعة نخاع العظم للبالغين الذين يعانون من ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد (ALL) في المرحلة الأولى من المرض الذين لديهم عوامل معينة عالية الخطورة. وتشمل هذه الحالات عدد كريات الدم البيضاء أكبر من 30×10^9/لتر، ووجود كروموسوم فيلادلفيا Philadelphia chromosome ،أو إزاحة كروموسومات معينة. هؤلاء المرضى لديهم فرصة ضئيلة جداً للشفاء بالعلاج الكيميائي وحده [11].

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

ابيضاض الدم النقوي المزمن Chronic Myelogenous Leukemia

يعد في الوقت الحاضر زرع نخاع العظم باستخدام النخاع من متبرعين ذوي صلة ،أو غير مرتبطين هو العلاج العلاجي الوحيد المعروف لمرض سرطان الدم النخاعي المزمنChronic myeloid leukemia . باستخدام شقيق متطابق لمستضدات التوافق النسيجي HLA، تتراوح تقديرات البقاء على قيد الحياة في المرحلة المزمنة من 50–65% مقارنة بـ 15–30% للمرضى الذين تم زراعة نخاع العظم لهم في المرحلة الحادة و0–20% للمرضى الذين زراعة نخاع العظم لهم في أزمة تفشي الورم بالكامل [12].أفادت احدى الدراسات أن المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النخاعي المزمن Chronic myeloid leukemia في المرحلة المزمنة الذين تم زرعهم خلال عام واحد من التشخيص، لديهم معدل بقاء على قيد الحياة يتجاوز 70%. وهذا أفضل بكثير من النتائج التي تم الحصول عليها في المرضى الذين يعانون من المرحلة المزمنة الذين تم اجراء زراعة نخاع العظم لهم على فترات تزيد عن سنة واحدة من التشخيص. لا تعتمد نتائج الزراعة على مرحلة المرض فحسب، بل على العمر أيضًا. يتم ملاحظة أفضل النتائج لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 20 ضمن المرحلة المزمنة. تم نشر البيانات الخاصة بـ 102 مريض مصابين بابيضاض الدم النخاعي المزمنChronic myeloid leukemia الذين تلقوا عمليات زرع خيفي من متبرعين ليسوا اقرباء من الدرجة الاولى في أربعة مراكز مختلفة. لمّا لوحظ من خلال البيانات أن مجموعات المرضى غير متجانسة ،فيما يتعلق بحالة المرض في وقت زراعة النخاع ، والنظام التحضيري، ودرجة مطابقة المتبرع . ولوحظ أن نسبة البقاء على قيد الحياة خالية من الأمراض بنسبة 29% عند عمر 2.5 سنة، وكانت النتائج مشجعة، وإن لم تكن جيدة مثل تلك التي لوحظت باستخدام متبرع ذو صلة قرابة عالية[13] . لزراعة نخاع العظم الذاتي دور محدود في ابيضاض الدم النقوي المزمنChronic myelogenous leukemia . أدت المحاولات الأصلية لعلاج زرع نخاع العظم الذاتي لابيضاض الدم النخاعي المزمن Chronic myeloid leukemia حصاد ،وتخزين نخاع العظم ،أو خلايا الدم المحيطية في المرحلة المزمنة ،وإعادة ضخها بعد تقدم المرض إلى أزمة متسارعة أو انفجارية. وعلى الرغم من أن عمليات زرع الأعضاء أعادت تأسيس المرحلة المزمنة لدى الأشخاص في المرحلة الحادة أو المتسارعة، إلا أن البقاء على قيد الحياة كان قصيرًا جداً[14] .

ابيضاض الدمِ الليمفاوي المزمنChronic Lymphocytic Leukemia

على الرغم من أن ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن هو الشكل الأكثر شيوعًا لسرطان الدم في الغرب، إلا أنه لم تتم محاولة زراعة نخاع العظم الخيفي Allogeneic bone marrow transplantation إلا في عدد قليل جدًا من المرضى. يعكس هذا النقص النسبي في الخبرة في زراعة نخاع العظم في ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL) حقيقة أن غالبية المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL) هم من كبار السن، فضلا عن أن المرض له مسار خامل طويل الأمد. في الآونة الأخيرة، قام [15] وزملاؤه من المجموعة التعاونية الأوروبية لزراعة نخاع العظم بمراجعة الأدبيات وبيانات السجل الدولي لزراعة نخاع العظم حول زراعة نخاع العظم في ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن. تلقى ستة وعشرون مريضا يعانون من ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن زراعة نخاع العظم (24 خيفي، 2 متزامن). كان المرضى في الغالب من الذكور، وتتراوح

أعمارهم بين 21 و49 عامًا. إذ ان ثمانية عشر من هؤلاء المرضى يعانون من مرض متقدم في وقت زرع نخاع العظم ،وتلقوا دورات متعددة من العلاج الكيميائي التي عدوا مقاومين لها ،بمعنى آخر لم يستجيبوا للعلاج. كانت استجابات المرضى لعملية زرع نخاع العظم للمضيف متغيرة. إذ توفي اثني عشر مريضاً بسبب المضاعفات المبكرة لزراعة نخاع العظم ،وتوفي اثنان فقط من ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن. كما اظهرت احدى المتابعات ان تأثير زرع نخاع العظم على المرض قابلاً للتقييم لدى 22 مريضاً. تسعة عشر تقبلوا عملية الزرع، وثلاثة أظهروا مرضًا مستمرًا، وانتكس اثنان. كان أحد عشر مريضاً على قيد الحياة ،واظهروا تطوراً ايجابياً في الحالة الصحية مع متابعة ما بين 5 و 48 شهرًا. تظهر هذه النتائج أنه يمكن الحصول على البقاء على المدى الطويل بعد زرع نخاع العظم في ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن طويل الأمد والمتقدم ،أو المقاوم.

متلازمةُ خلل التنسج النقوي Myelodysplastic Syndrome

يمثل المرضى الذين يعانون من متلازمة خلل التنسج النقوي Myelodysplastic syndrome تحديًا علاجيًا. وقد يتم دعم هؤلاء المرضى لبعض الوقت عن طريق عمليات نقل الدم، والمضادات الحيوية، ومؤخرًا بعوامل النمو. لسوء الحظ وبمجرد أن يتطور هذا المرض إلى سرطان الدم الحاد، يكون التشخيص سيئًا للغاية ويكون لدى المرضى احتمالية منخفضة جدًا لتحقيق نسبة شفاء طويلة الأمد. متلازمات خلل التنسج النقوي Myelodysplastic syndrome هي اضطرابات في الخلايا الجذعية. لذلك، يعد زرع نخاع العظم الخيفي طريقة معقولة للعلاج. غالبية عمليات زرع نخاع العظم الخيفي التي أجريت في المرضى الذين يعانون من متلازمات خلل التنسج النقوي استخدمت الأشقاء المتطابقين في مستضدات التوافق النسيجي HLA كمتبرعين. وقد أظهرت العديد من الدراسات أنه من الممكن الوصول الى الشفاء ،وتحقيق البقاء على قيد الحياة بحالة خالية من الأمراض على المدى الطويل لدى هؤلاء المرضى [16]. سجل الباحث [17]. عن 59 مريضًا يعانون من متلازمة خلل التنسج النقوي الذين تم علاجهم بالسيكلوفوسفاميد ،وإشعاع الجسم الكلي متبوعًا بزراعة نخاع العظم الخيفي من متبرع متطابق مع HLA أو متطابق جزئيًا مع HLA. اظهرت الاحصائية ان نسبة البقاء على قيد الحياة بدون مرض لمدة 3 سنوات كانت 45%. ولكن ولسوء الحظ، فإن زرع الأعضاء في متلازمة خلل التنسج النقوي يفرض عددًا من القيود، مثل عمر المريض، وتوافر المتبرع، والعلاج المسبق. تم استخدام زرع النخاع الذاتي في عدد قليل من المرضى الذين تطورت حالتهم من متلازمة خلل التنسج النقوي إلى سرطان الدم النقوي الحادAcute myelogenous leukemia ، لكن النتائج المبكرة لمثل هذه الدراسات ليست مشجعة.

فقرُ الدم اللاتنسّجي Aplastic Anemia

من بين الاضطرابات غير الخبيثة، تم إجراء أكبر عدد من عمليات زرع النخاع لعلاج فقر الدم اللاتنسجي الشديد Severe aplastic anemia. تم تعريف فقر الدم اللاتنسجي الشديد Severe aplastic anemia على أنه وجود ما لا يقل عن اثنين من معايير الدم المحيطية التالية: عدد العدلات المطلق <0.5 × 10^9 / لتر، عدد الصفائح الدموية <20 × 10^9 / لتر، تعداد الخلايا الشبكية المصحح للهيماتوكريت <1%، وتظهر نتائج نخاع العظم إما نقص خلوي شديد ،أو نقص خلوي معتدل مع وجود أقل من 30% من الخلايا المكونة للدم المتبقية. مع العلاج الداعم وحده، فقط 20–30% من المرضى

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

الذين يعانون من فقر الدم اللاتنسجي الشديد سيبقون على قيد الحياة بعد عامين من التشخيص (88) .يعد زرع نخاع العظم العلاج المفضل للمرضى الذين يعانون من فقر الدم اللاتنسجي Aplastic Anemia بشرط توفر متبرع مطابق لمستضدات التوافق النسيجي HLA يجب إجراء عملية الزرع في أقرب وقت ممكن بعد التشخيص لمنع حساسية المضيف عن طريق عمليات نقل الدم المتعددة. وهذا أمر مهم للغاية، لأن عملية رفض الترقيع تحدث بشكل متكرر أكثر لدى المرضى الذين يتلقون عمليات نقل الدم قبل زراعة النخاع. تتجاوز نسبة البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل للمريض الذي لم يتم نقل الدم إليه ،والمصاب بفقر الدم اللاتنسجي الشديد المزروع من شقيق مطابق لمستضدات التوافق النسيجي80%، اما بالنسبة للمرضى الذين تم نقل الدم لديهم احتمال البقاء على قيد الحياة حوالي 60–70%.في السنوات الأخيرة، تم إجراء عملية زرع نخاع العظم من متبرعين غير الاشقاء ،ومتطابقين بمستضدات التوافق النسيجي HLA في المرضى الذين يعانون من فقر الدم اللاتنسجي الشديد Severe aplastic anemia. ولم يتم التسجيل إلاعن عدد قليل من الحالات الناجحة حتى الآن. لذلك، لا يمكن في هذا الوقت استخلاص استنتاجات محددة بشأن استخدام متبرعين متطابقين من HLA لعلاج فقر الدم اللاتنسجي الشديد Severe aplastic anemia [18].

سرطانُ الثدي Breast Cancer

إن الدور المحتمل لزراعة نخاع العظم ذاتيًا في علاج سرطان الثدي أمر مثير للجدل. تم استخدام العلاج الكيميائي بجرعة عالية متبوعًا بزراعة نخاع العظم ذاتيًا في المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي غير المستجيب للهرمونات وأيضًا في المرحلة الثانية ،أو الثالثة عالية الخطورة من المرض. يعد علاج سرطان الثدي النقيلي Metastatic breast cancer بشكل عام مسكنًا. متوسط البقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يعانون من مرض النقيلي هو حوالي سنتين. المرضى الذين يعانون من أورام إيجابية لمستقبلات هرمون الاستروجين، والمرضى الذين يحصلون على استجابة كاملة للعلاج الكيميائي بالجرعة التقليدية، وأولئك الذين يعانون من الحد الأدنى من المرض المحلي لديهم متوسط بقاء أفضل إلى حد ما. الاستجابات الكاملة في علاج المرض النقيلي نادرة. نادراً ما تنتج معظم الأنظمة العلاجية استجابات كاملة تزيد عن 20%. تم إجراء التجارب الأولية مع العلاج الكيميائي بجرعة عالية وزرع نخاع العظم في المرضى الذين يعانون من مرض النقيلي المقاوم Resistant metastatic disease. انتجت مثل هذه الإستراتيجية استجابات متكررة، لكن هذه الاستجابات لم تكن دائمة. في الآونة الأخيرة، تم استخدام العلاج الكيميائي بجرعة عالية ،مع دعم نخاع العظم الذاتي في علاج المرض النقيلي المبكر [19]. مع فترات متابعة تتراوح بين 18–40 شهرًا من وقت الزراعة، يكون 20–30% من المرضى في حالة استجابة كاملة مستمرة. التجارب العشوائية في المرحلة الرابعة من سرطان الثدي جارية حاليًا. تشير الدراسات التي أجريت على المرحلة الرابعة من سرطان الثدي إلى أن تكثيف الجرعة أدى إلى تحسين نسبة الناجين من المرض على المدى الطويل بنحو 20%. إن إدخال هذا النهج في المراحل المبكرة من سرطان الثدي في مجموعات فرعية مرتبطة بتوقعات سيئة على المدى الطويل ،قد يظهر نتائج أكثر دراماتيكية. المجموعات التي بدأت الدراسات عليها بالفعل هي مجموعة المرضى الذين يعانون من المرحلة الثانية ،والمرحلة الثالثة من المرض مع أكثر من 10 عقد ليمفاوية إيجابية. درس الباحث [20].وآخرون 53 مريضًا (43

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

مريضًا في المرحلة الثانية وأكثر من 10 عقد إيجابية، و10 مرضى في المرحلة الثالثة) دورة واحدة من العلاج الكيميائي بجرعة عالية مع سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide ، وسيسبلاتين Cisplatin ، وكارموستينCarmustine ، وما تلاها من عملية زرع لنخاع العظم ذاتيًا مع متوسط متابعة قدره 14 شهرًا ومهلة زمنية قدرها 40 شهرًا، كانت هناك ستة انتكاسات بما في ذلك ثلاث انتكاسات محلية لدى ستة مرضى لم يتلقوا العلاج الإشعاعي المحلي. تقدر نسبة البقاء على قيد الحياة بدون مرض لمدة 3 سنوات بـ 80%.سجلت مجموعة من اليابان [21]. عن نجاة خالية من المرض بنسبة 80% بعد 5 سنوات في مجموعة صغيرة من النساء في المرحلة الثانية مع أكثر من 10 عقد إيجابية. تشير هذه النتيجة مع العلاج المساعد بجرعة عالية في المرضى الذين يعانون من المرحلة الثالثة والمرحلة الثانية مع أكثر من 10 عقد إيجابية إلى نتيجة أفضل من تلك التي تم تحقيقها باستخدام العلاج التقليدي. ومع ذلك، فإن المتابعة قصيرة للغاية. لا يمكن تحليل فعالية هذه الإستراتيجية في علاج سرطان الثدي المبكر إلا بشكل نقدي في تجربة عشوائية. تجري الآن العديد من التجارب المقارنة العشوائية للمرحلة الثانية، أو المرحلة الثالثة من السرطان التي تشمل أكثر من 10 عقد ليمفاوية إيجابية.

الاستنتاجات Conclusions:

تحل عمليات زرع النخاع العظمي مشاكل طبية خطيرة قد تؤدي في أغلب الأحيان إلى الوفاة. يتم تطبيق عمليات زراعة نخاع العظم على نطاق واسع لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض الخبيثة وغير الخبيثة والوراثية. ومع التغلب على بعض المشكلات التي تحد من هذا النوع من العلاج، يمكن توسيع نطاق المرضى الذين يمكن تقديم هذا العلاج لهم مستقبلاً.

Conflict of interests.

There is no conflict interest

References

1. And allogeneic S. Kayser & M.J. Levis, “The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia”. *Haematologica* 108, 308–320 ,2023.
2. J.A.Snowden, I.Sánchez-Ortega, S. Corbacioglu, et al. “Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022”. *Bone Marrow Transplant* 57, 1217–1239 ,2022. https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w
3. K. Khaddour , C.K. Hana ,P. Mewawalla “ Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: StatPearls”. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; May 6, 2023.
4. V.R. Dasari, et al. “Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review.” *World journal of stem cells* .vol. 6,2 120-33. 2014. doi:10.4252/wjsc.v6.i2.120
5. O. Imataki, T.Ishida, , Ji. Kida, et al. Repeated spontaneous remission of acute myeloid leukemia in response to various infections: a case report. *BMC Infect Dis* 23, 2023. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08108-z215

info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

6. H. Kantarjian, T. Kadia, C. DiNardo, et al." Acute myeloid leukemia: current progress and future directions". *Blood Cancer J*. 11, 41 2021. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3
7. J. Loke, et al. "Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How?." *Frontiers in immunology* vol. 12 659595. 3 May. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.659595
8. A.V. Ivanov, et al. "Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Emerging Therapies-From Pathway to Target." *International journal of molecular sciences* vol. 24,5 4661. 28 Feb. 2023, doi:10.3390/ijms24054661
9. S. Kayser, M.J.Levis , R.F.Schlenk, "Midostaurin treatment in FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis:. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017, 10,11 1177-1189,2017.
10. N.Bejanyan , M.J.Zhang ,H.L.Wangm et al."Pretransplant consolidation is not beneficial for adults with all undergoing myeloablative allogeneic transplantation".*Biol Blood Marrow Transplant*. Vol 24, 945-955, 2018.
11. C.Farquhar, et al. "High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2016,5 CD003139. 20 May. 2016, doi:10.1002/14651858.CD003139.pub3
12. J. Palmer, "Are transplant indications changing for myelofibrosis?." *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* vol.1,676-681,2023. doi:10.1182/hematology.2023000453
13. P.V.Campregher , N.Hamerschlak, V.A.Colturato , M.A.Mauad , M.P. de Souza ,L.F. Bouzas , et al. "Survival and graft-versus-host disease in patients receiving peripheral stem cell compared to bone marrow transplantation from HLA-matched related donor: retrospective analysis of 334 consecutive patients". *Eur J Haematol* vol. 95,421–5,2015. doi:10.1111/ejh.12508
14. E.Nikolousis, T. Sakia, C.Horgan, M.Ahmed," History of Bone Marrow Transplantation". In: Chandy, M., Radhakrishnan, V.S., Sukumaran, R.K. (eds) Contemporary Bone Marrow Transplantation. *Organ and Tissue Transplantation. Springer*, Cham. 2021.https://doi.org/10.1007/978-3-030-36358-1_1
15. P. Mewawalla, and N.Sunita "Role of allogeneic transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies: a review." *Therapeutic advances in hematology* vol. 5,5 , 139-52.2014 doi:10.1177/2040620714550773
16. I. Triantafyllidis, et al. "Prognostic factors in myelodysplastic syndromes." *Maedica* vol. 7,4,295-302,2012
17. S. Villar ,M. Robin " Allogeneic Stem Cell Transplantation for MDS". *Hemato*. Vol .2,545-555,2021. https://doi.org/10.3390/hemato2030034
18. O.R. Klein, et al. "Transplant for non-malignant disorders: an International Society for Cell & Gene Therapy Stem Cell Engineering Committee report on the role of alternative donors, stem cell sources and graft engineering." *Cytotherapy* vol. 25,463-471,2023 doi:10.1016/j.jcyt.2022.12.005
19. B. Al-Share, et al. "Role of High-Dose Adjuvant Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Chart Review." *Journal of oncology* vol.34, 2022. doi:10.1155/2022/3472324
20. A.Sureda, M. André, P. Borchmann, et al. "Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective". *BMC Cancer* 20, 1088 2020. https://doi.org/10.1186/s12885-020-07561-2
21. M. Bou Zerdan, et al. "Genomic Assays in Node Positive Breast Cancer Patients: A Review." *Frontiers in oncology* vol. 10 , 2021./. doi:10.3389/fonc.2020.609100

مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية
ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com