

Prognostic Significance of CD20⁺ and CD8⁺ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Operable Triple-Negative Breast Cancer

Yana Hasan * 

Dr. Zuheir Alshehabi**

Dr. Nader Abdullah***

(Received 16 / 9 / 2025. Accepted 20 / 10 / 2025)

□ ABSTRACT □

Aim: This study aimed to evaluate the prognostic value of stromal TILs and their subsets (especially CD20⁺ and CD8⁺) in predicting 3-year recurrence free survival (RFS) in non-metastatic TNBC patients receiving adjuvant chemotherapy.

Materials and methods: This prospective cohort study enrolled 109 early TNBC patients treated with adjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy at Latakia University Hospital, Syria. (2022–2025). TILs density was evaluated via immunohistochemistry (IHC) on pretreatment specimens using International TILs Working Group guidelines. RFS at 3 years was analyzed via Kaplan-Meier and Cox regression models.

Results: High TIL density ($\geq 30\%$) was observed in 59.6% of patients and was significantly associated with younger age, smaller tumor size, and absence of lymph node involvement. Patients with high TILs achieved better three-year RFS (72.3% vs. 40.9%). Elevated CD20⁺ and CD8⁺ expression levels were independently correlated with reduced relapse risk (HR: 3.86 and 3.38, respectively; $P < 0.001$). When both markers were elevated, relapse risk decreased by 68%.

Conclusion: TILs subsets, particularly CD20⁺ and CD8⁺, refine prognostic stratification in early TNBC beyond conventional clinicopathologic factors.

Keywords: TNBC, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), CD8⁺, CD20⁺




Copyright © 2025 Latakia University Journal (formerly Tishreen) - Syria. The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* PhD Student - Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria. [yana.hasan@latakia-univ.edu](mailto: yana.hasan@latakia-univ.edu)

** Professor - Department of Pathology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria.

*** Professor – Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University (formerly Tishreen), Latakia, Syria.

الأهمية الإنذارية للخلايا اللمفاوية المتسللة للورم $CD20^+$ و $CD8^+$ في سرطان الثدي الثلاثي السلبي القابل للجراحة

يانا حسن* 

د. زهير الشهابي**

د. نادر عبد الله***

(تاريخ الإيداع 16 / 9 / 2025. قبل للنشر في 20 / 10 / 2025)

□ ملخص □

الهدف: هدفت هذه الدراسة إلى تحديد القيمة الإنذارية لـ TILs ومكوناتها الفرعية (خاصة $CD20^+$ و $CD8^+$) في التنبؤ بالبقيا الخالية من النكس لمدة 3 سنوات لدى مريضات TNBC غير النقائلي اللواتي يتلقين العلاج الكيميائي المساعد.

المواد والطرائق: شملت هذه الدراسة التقديمية 109 مريضات مصابات بـ TNBC غير النقيلي تم علاجهن بالعلاج الكيميائي المساعد القائم على الأنتراسيكلين-التاكسان في مستشفى اللاذقية الجامعي، اللاذقية، سوريا (2022-2025). تم تقييم كثافة TILs ومكوناتها الفرعية بإجراء (IHC) على عينات ما قبل العلاج وفقاً لإرشادات المجموعة الدولية لـ TILs. تم تحليل البقايا الخالية من النكس لمدة 3 سنوات باستخدام نماذج كابلان-ماير وانحدار كوكس (Cox).

النتائج: أظهرت النتائج أن ارتفاع كثافة TILs ($\geq 30\%$) وُجد لدى 59.6% من المريضات، وارتبط بعمر أصغر، أورام أصغر، وغياب إصابة العقد اللمفاوية. كما ترافقت الكثافة المرتفعة مع تحسن ملحوظ في البقايا الخالية من النكس (72.3% مقابل 40.9%). ارتبطت المستويات العالية من $CD20^+$ و $CD8^+$ بانخفاض معدلات النكس بشكل مستقل (HR: 3.86 و 3.38 على التوالي، $P < 0.001$). وعند ارتفاع المؤشرين معاً، انخفض خطر النكس بنسبة 68% الاستنتاج: أن تقييم مكونات TILs، ولا سيما $CD20^+$ و $CD8^+$ ، يعزز التصنيف الإنذاري في TNBC الباكر بما يتجاوز العوامل التقليدية، مما يفتح المجال لاستخدامها كواسمات حيوية مستقبلية.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC)، الخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs)، $CD20$



حقوق النشر: مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC

BY-NC-SA 04

* طالبة دكتوراه - قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا. [yana.hasan@latakia-univ.edu](mailto: yana.hasan@latakia-univ.edu)

** أستاذ - قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا.

*** أستاذ - قسم الأمراض الأورام، كلية الطب البشري، جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)، اللاذقية، سوريا.

1- مقدمة

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً في سوريا (يشكل 35% من حالات السرطان لدى النساء، و18.8% من مجمل حالات السرطان)، ويحتل المرتبة الثانية في قائمة الوفيات السرطانية (بعد سرطان الرئة) (12.9% من مجمل الوفيات المتعلقة بالسرطان) [1]. يتميز سرطان الثدي الثلاثي السلبي (triple-negative breast cancer) (TNBC) بغياب التعبير الجيني لمستقبلات الإستروجين، ومستقبلات البروجسترون، ومستقبلات HER2، ويشكل ما بين 15% و20% من جميع حالات سرطان الثدي [2]. يُعد هذا النوع من سرطان الثدي الأكثر عدوانية، ويتميز بنكس مبكر ونسبة بقيا أقل مقارنة بأنواع سرطان الثدي الأخرى [3].

على عكس الأورام الإيجابية للمستقبلات الهرمونية والإيجابية لـ HER2 التي تستفيد بشكل كبير من العلاجات الهرمونية والعلاجات الموجهة، فإن خيارات علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) محدودة، ولا يزال العلاج الكيميائي السام للخلايا هو العلاج الجهازى الوحيد المعتمد [4]. تم وصف التباين الجزيئي لسرطان الثدي الثلاثي السلبي من خلال وجود أنواع فرعية جزيئية مميزة، كل منها له إنذار مختلف وأهداف جزيئية محتملة، لكن هذه البيانات لم تُغير تدبيره السريري [5].

الخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs) (tumor-infiltrating lymphocytes) هي خلايا مناعية وحيدة النواة تُغادر الدم وتدخل إلى البيئة الدقيقة للورم (TME) (tumor microenvironment) وتلعب دوراً محورياً في الاستجابة المناعية ضد السرطان، وتتألف من مزيج من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية [6]. اكتسبت الخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs) اهتماماً كبيراً كعامل إنذارى محتمل في سرطان الثدي الثلاثي السلبي، وأدرجت أهميتها كواسم حيوي إنذارى في العديد من المبادئ التوجيهية الدولية لسرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) في المرحلة الباكرة [7] [8]. ومع ذلك، قد يكون التوصيف الأكثر تفصيلاً للبيئة المناعية للورم مفيداً لمزيد من التصنيف الإنذارى. معظم الخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs) في TNBC هي خلايا لمفاوية تائية، وتشمل الخلايا CD8⁺ (اللمفاويات التائية السامة للخلايا)، والخلايا CD4⁺ (اللمفاويات التائية المساعدة) [9]. تُعد الخلايا CD8⁺ المدافع الرئيسة ضد السرطان، وتلعب الخلايا CD4⁺ دوراً أساسياً في دعم وتنشيط الخلايا CD8⁺ [9].

على الرغم من الإبلاغ واسع النطاق عن ارتباط الخلايا اللمفاوية التائية المتسللة للورم (CD8⁺ و CD4⁺) بالإنذار الأفضل لسرطان الثدي الثلاثي السلبي [10]، إلا أن هناك دراسات قليلة حول الخلايا اللمفاوية البائية المتسللة للورم (CD20⁺)، ولا يوجد إجماع حول تأثيرها الإنذارى [6]. بالإضافة إلى ذلك، هناك ندرة في الدراسات التي تناولت الخلايا البائية المتسللة للورم والخلايا التائية المتسللة للورم معاً. في الواقع، ترتبط TILs التي تحتوي على كل من الخلايا البائية والتائية المتسللة للورم بإنذار جيد، مما يشير إلى أن الخلايا اللمفاوية البائية المتسللة للورم تتعاون مع الخلايا اللمفاوية التائية المتسللة للورم في تفاعل مضاد للورم [11].

2- أهمية البحث وأهدافه:

الهدف الرئيسي: تحديد القيمة الإنذارية للخلايا اللمفاوية المتسللة للورم (TILs) ومكوناتها (CD20⁺ و CD8⁺) في التنبؤ بحدوث النكس خلال ثلاث سنوات لدى مريضات سرطان الثدي الثلاثي السلبي اللواتي تلقين العلاج الكيميائي المساعد.

الهدفُ الثانويُّ: تحديدُ القيمةِ الإنذاريةِ المشتركةِ للخلايا $CD20^+$ و $CD8^+$.

مبررات البحث:

حاليًا، تتمثلُ العواملُ الإنذاريةُ الرئيسةُ في سرطانِ الثديِ الثلاثي السِّلبي الباكر في عبءِ الورمِ التَّشريحي. في هذهِ الدِّراسة، سعينا إلى تحديدِ القيمةِ الإنذاريةِ للخلايا اللَّمفاويَّة البائيةِ المُتسلِّلة للورم ($CD20^+$) في هذا النوعِ الفرعي من سرطانِ الثدي. ستدعمُ هذه الأدلَّةُ بقوةَ تطبيقِ واسمِ حيويٍّ جديدٍ في أنظمةِ تحديدِ مرحلةِ سرطانِ الثديِ الإنذاريةِ المُستقبليةِ لسرطانِ الثديِ الثلاثي السِّلبي بمراحلهِ الباكرة.

عينة البحث:

شملتِ الدِّراسةُ 109 من مريضاتِ سرطانِ الثديِ الثلاثي السِّلبي غير النَّقائلي (أي، في المراحلِ I-III) اللَّواتي خضعنَ لجراحةِ استئصالِ الثديِ وتلقيَ العلاجَ الكيميائيَّ المُساعدَ (دونَ تلقِّي أيِّ علاجٍ قبلَ الجراحةِ) في مستشفى اللاذقيةِ الجامعي وتَمَّت متابعتهنَّ لمدةِ ثلاثِ سنواتٍ على الأقل.

معايير الاشتمال:

- توفُّرُ عيِّناتٍ نسيجيةٍ من الورمِ الأوَّلي (قبلَ العلاجِ الكيميائي) مُتَبَتَّة بالفورمالين ومغموسة بالبارافين.
- متابعةٌ سريريةٌ لمدةِ 3 سنواتٍ على الأقل لتقييمِ البُقايا الخالية من النَّكس.
- توفُّرُ بياناتٍ كاملةٍ عن العمرِ، والخصائصِ السَّريريةِ المرضيةِ للورم.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسة.

معايير الاستبعاد من الدِّراسة:

- وجودُ نقائلٍ بعيدةٍ (المرحلة IV) عندَ التَّشخيصِ.
- سرطانُ الثديِ غيرُ TNBC.
- تلقِّي علاجٍ كيميائيٍّ أو شعاعيٍّ قبلَ الجراحةِ.
- وجودُ قصَّةٍ سابقةٍ لسرطانٍ آخر.
- العيِّناتُ النَّسجيةُ غيرُ الكافيةِ أو منخفضةِ الجودةِ (تلفُ النَّسيجِ أو عدمُ وجودِ مناطقٍ غنيَّةٍ بالورم).
- نقصُ في البياناتِ السَّريريةِ أو المُتابةِ (مثلُ فقدانِ المُتابةِ قبلَ 3 سنوات).
- المريضاتُ غيرُ الرَّغباتِ في المشاركةِ في الدِّراسة (اللواتي رفضنَ المُوافقة)

3- طرائقُ البحثِ وموادُه

تصميمُ الدِّراسة: دراسةٌ حشديَّةٌ تقدِّميةٌ (prospective cohort study).

مكانُ البحث: مستشفى اللاذقيةِ الجامعي.

مدةُ البحث: ثلاثِ سنواتٍ منذَ موافقةِ مجلسِ الجامعةِ على مخططِ البحث.

منهجية البحث:

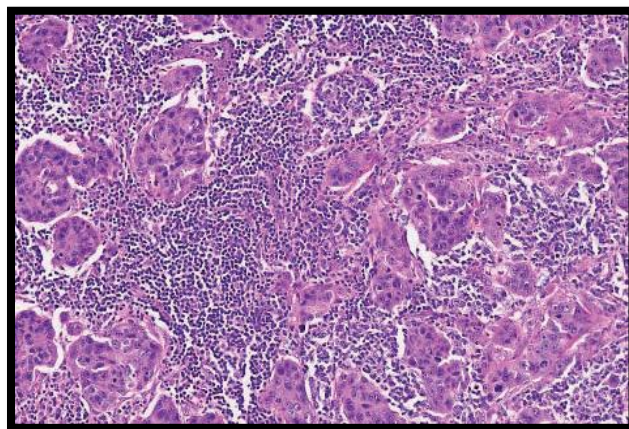
جُمِعَت العيِّناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ تقدِّمي (prospectively) للمريضاتِ اللَّواتي تمَّ تشخيصهنَّ وعلاجهنَّ أثناءَ فترةِ الدِّراسةِ بعدَ أخذِ موافقةٍ خطيةٍ من المريضة. وُثِّقَت البياناتُ التَّالِيَةُ عبرَ أضيَّابِ المريضات: العمرُ عندَ تشخيصِ سرطانِ الثدي، حجمُ الورمِ البدئي، إصابةُ العقْدِ اللَّمفاويَّة، الدَّرَجَةُ النَّسجيةُ للورم، المرحلةُ التَّشريحيةُ لسرطانِ الثدي.

خضعت جميع المريضات لجراحة استئصال الثدي وتلقّت العلاج الكيميائيّ المُساعد التالي: دوكسوروبيسين (60 مغ/م²) + سيكلوفوسفاميد (600 مغ/م²) كل 3 أسابيع لـ 4 دورات. ثمّ إمّا:

- باكليتاكسيل 175 مغ/م² كل 3 أسابيع أو بشكل أسبوعي لـ 4 دورات.
- أو (باكليتاكسيل 175 مغ/م² + كاربوبلاتين بجرعة مساحة تحت المنحني 6) كل 3 أسابيع لـ 4 دورات.

✉ قياس TILs السّديّة حسب معايير International TILs Working Group:

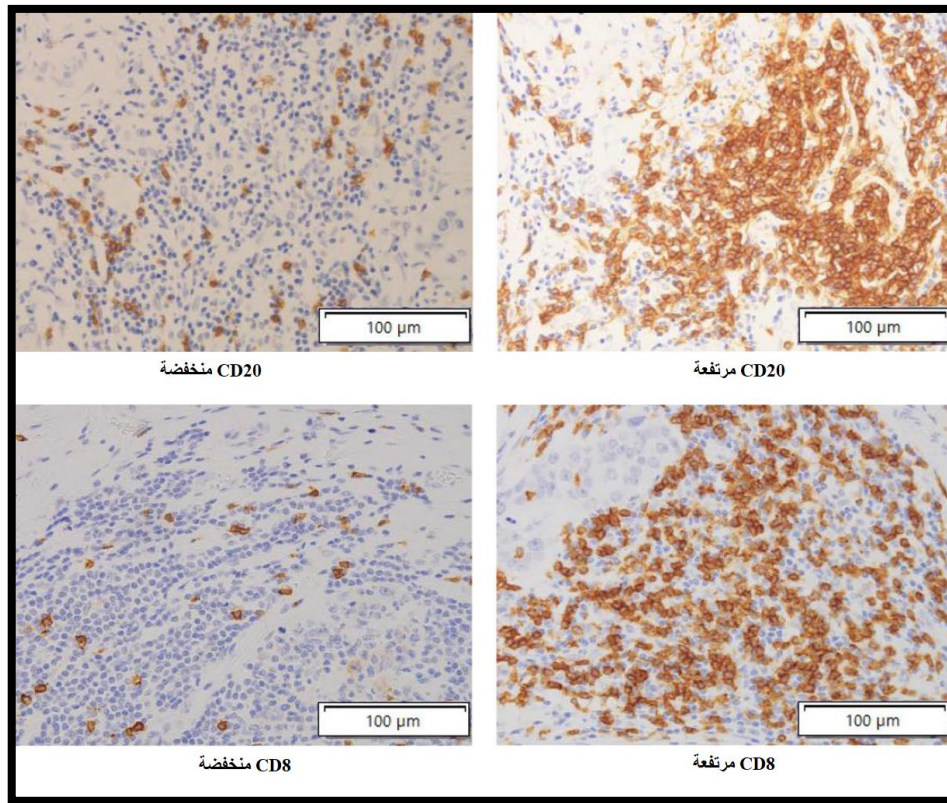
بعد تقطيع الشرائح بسماكة 4-5 ميكرون من كتلة البارافين ووضعها على شرائح زجاجيّة مُعالجّة، أُجريّ تلوينُ الهيماتوكسيلين والأيوزين. قُيّمت مستويات TILs داخل المنطقة السّديّة، وبلغت نسبتها من 0% إلى 100% من الأنسجة السّديّة. وتم اعتماد التعريف المُعتمد في الدّراسات التي تناولت TILs في سياق العلاج الكيميائيّ المُساعد في تحديد TILs المرتفعة وهي $\leq 30\%$ [13] (الشكل 1).



الشكل رقم (1): مقطع بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوزين (تكبير 10×) يُظهر TILs مرتفعة (80%)

✉ التّلوينات الكيميائية النّسجيّة المناعيّة (IHC):

أُجريت التّلوينات الكيميائية النّسجيّة المناعيّة باستخدام الأضداد التّالية ($CD8$ ، $CD20$ ، $CD45$) مع ضبط التّركيز والزّمن. حُسِبَت أعداد الخلايا المفاويّة $CD20^+$ و $CD8^+$ كعدد الخلايا الإيجابيّة/مم² في سدى الورم. رُصدت كلّ عيّنة بالمجهر الصّوئي مع تكبير 20× أو 40×. واختيرت المناطق العشر التي تحتوي على أكبر عددٍ من الخلايا المتلوّنة إيجابياً في السّدى. بعد ذلك، تمّ حساب عدد الخلايا الإيجابيّة لكلّ مم² في هذه المناطق يدوياً. صُنّفت الأورام التي تضمّ عدداً من الخلايا الإيجابيّة يساوي أو يفوق قيمة الرّقم الوسيط على أنّها مُرتفعة، بينما اعتُبرت البقيّة مُنخفضة من أجل تحليل البُقا الخالية من النّكس (الشكل 2).



الشكل رقم (2): مقطع بتكبير $40\times$ ، IHC يُظهر مستويات مرتفعة ومنخفضة من الخلايا $CD20^+$ و $CD8^+$

المتابعة:

- مدّة المتابعة: ثلاث سنواتٍ من تاريخ انتهاء العلاج الكيميائي.
- الفحوصات الدورية (كل 3-6 أشهر): فحص سريري، تصوير الثدي، تصوير مقطعي/رنين مغناطيسي عند الضرورة.
- تعريف النكس: أي ظهور موضعي، ناحي، أو نقائل بعيدة.
- معدل البقاء الخالية من النكس لـ 3 سنوات (3 year RFS): نسبة المريضات اللواتي لم يحدث لديهنّ نكس من انتهاء العلاج الكيميائي وحتى 3 سنوات.

الدراسة الإحصائية:

تمت معالجة البيانات على برنامج Microsoft Excel 365، وبرنامج IBM SPSS النسخة 26. اعتبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، الوسيط والمدى الربيعي، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- ❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

❖ طريقة كابلان-ماير (Kaplan-Meier Method): لتقدير معدل النجاة الخالية من النكس (RFS) مع فواصل ثقة 95%. اختبار Log-rank للمقارنات الأحادية.

4- النتائج والمناقشة:

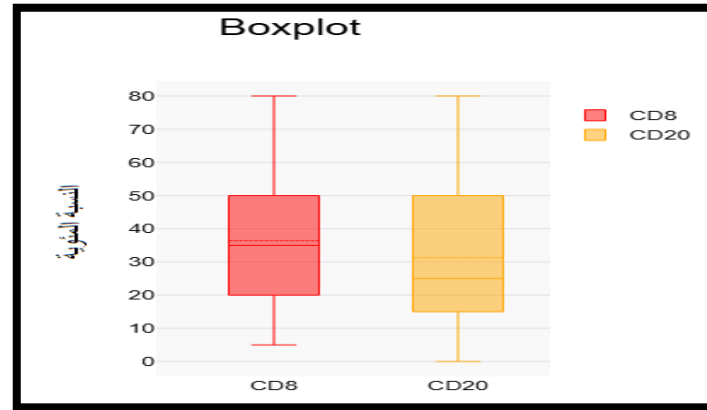
بلغ عدد المريضات مع كثافة TILs مرتفعة 65 مريضة (59.6%)، وعدد المريضات مع كثافة TILs منخفضة 44 مريضة (40.4%). أظهرت المريضات ذوات الكثافة المرتفعة من TILs نسباً أعلى بشكلٍ مهمٍ إحصائياً من حيث: العمر الأصغر ($p=0.009$)، والأورام البدئية الأصغر حجماً ($p=0.026$)، وعدم إصابة العقد اللمفاوية ($p=0.017$)، ودرجة الورم النسيجية العالية ($p=0.037$) مقارنةً بمجموعة الكثافة المنخفضة. بينما لم تُسجل فروق ذات دلالة إحصائية في توزيع المراحل التشريحية ($p=0.224$) بين مجموعتي الكثافة (الجدول 1).

جدول رقم (1): الخصائص السريرية والورمية للمريضات وفقاً لكثافة TILs

P-value	X ² -test	TILs منخفضة (44 مريضة)	TILs مرتفعة (65 مريضة)	المتغير
الفئة العمرية				
0.009	6.756	21 (47.7%)	47 (72.3%)	> 50 سنة
		23 (52.3%)	18 (27.7%)	≤ 50 سنة
حجم الورم البدئي (T)				
0.026	4.941	25 (56.8%)	50 (76.9%)	T1-T2
		19 (43.2%)	15 (23.1%)	T3-T4
فئة إصابة العقد اللمفاوية (N)				
0.017	10.18	12 (27.3%)	27 (41.5%)	N0
		14 (31.8%)	21 (32.3%)	N1
		15 (34.1%)	7 (10.8%)	N2
		3 (6.8%)	10 (15.3%)	N3
درجة الورم				
0.037	6.552	19 (43.2%)	14 (21.5%)	1
		13 (29.5%)	21 (32.3%)	2
		12 (27.3%)	30 (46.2%)	3
مرحلة السرطان (stage)				
0.224	6.944	5 (11.4%)	12 (18.5%)	IA
		10 (22.7%)	20 (30.8%)	IIA
		8 (18.2%)	12 (18.5%)	IIB
		12 (27.3%)	8 (12.3%)	IIIA
		4 (9.1%)	2 (3%)	IIIB
		5 (11.3%)	11 (16.9%)	IIIC

جدول رقم (2): تحليل كمي للمكونات الفرعية لـ TILs ($CD8^+$ و $CD20^+$)

المكون	المتوسط \pm انحراف معياري	الوسيط	مرتفع (\leq الوسيط)	مخفض ($>$ الوسيط)
$CD20^+$	21.4 ± 31.3	25 (15-50)	42 (%38.5)	67 (%61.5)
$CD8^+$	18.3 ± 36.4	35 (20-50)	58 (%53.2)	51 (%46.8)



الشكل رقم (3): تحليل كمي للمكونات الفرعية لـ TILs ($CD8^+$ و $CD20^+$)

جدول رقم (3): الحالة المشتركة للمكونات الفرعية لـ TILs

النسبة المئوية	العدد	الحالة المشتركة
%33	36	$CD20^+$ مرتفعة مع $CD8^+$ مرتفعة
%20.2	22	$CD20^+$ منخفضة مع $CD8^+$ مرتفعة
%5.5	6	$CD20^+$ مرتفعة مع $CD8^+$ منخفضة
%41.3	45	$CD20^+$ منخفضة مع $CD8^+$ منخفضة
%100	109 مريضات	المجموع

بعد متابعة لمدة ثلاث سنوات، حدث النكس لدى 44 مريضة (40.3%)، وبالتالي كان معدل البقايا الخالية من النكس لمدة ثلاث سنوات (3-year RFS) لجميع المريضات 59.6% (فاصل ثقة 95%: 49.8-68.8). يوضح الجدول (4) العلاقة بين كثافة TILs ومكوناتها والمعدل التراكمي للنكس بعد 3 سنوات.

جدول رقم (4): العلاقة بين معدل النكس لمدة 3 سنوات وكل من كثافة TILs وكثافة مكوناتها

المجموعة	الفئة	العدد	النكس بعد 3 سنوات	X^2 -test	P-value
TILs	مرتفعة	65	18 (%27.7)	10.74	0.001
	منخفضة	44	26 (%59.1)		
$CD20^+$	مرتفعة	42	8 (%19.1)	12.9	0.0006
	منخفضة	67	36 (%53.7)		
$CD8^+$	مرتفعة	58	13 (%22.4)	16.59	0.0001
	منخفضة	51	31 (%60.8)		

كان معدل حدوث النكس لمدة 3 سنوات أعلى بفرق مهم إحصائياً في مريضات TNBC ذوات كثافة TILs المنخفضة مقارنة بالمريضات ذوات كثافة TILs المرتفعة ($P=0.001$). لوحظت نفس النتيجة أيضاً بالنسبة للمريضات ذوات الكثافة المنخفضة من CD20⁺ ($P=0.0006$) و CD8⁺ ($P=0.0001$). مقارنة بالكثافة المنخفضة، توافقت الكثافة المرتفعة لكل من TILs و CD20⁺ و CD8⁺ بمعدل بقيا خالية من النكس لثلاث سنوات (3-year RFS) أعلى بفرق مهم إحصائياً، كما هو موضح في الجدول (5).

جدول رقم (5): مقارنة معدل البقايا الخالية من النكس لثلاث سنوات وفقاً لكثافة TILs وكثافة مكوناتها

المجموعة	الفئة	البقايا الخالية من النكس (RFS) لمدة 3 سنوات	Log-rank P-value
TILs	مرتفعة	72.3%	0.001
	منخفضة	40.9%	
CD20 ⁺	مرتفعة	80.9%	0.002
	منخفضة	46.3%	
CD8 ⁺	مرتفعة	77.6%	0.008
	منخفضة	39.2%	

في التحليل أحادي المتغير للعوامل المؤثرة في حدوث النكس (الجدول 6)، كانت العوامل التي زادت من خطر النكس هي إصابة العقد اللمفاوية (N2 و N3) مقارنة بعدم إصابة العقد اللمفاوية (N0)، والمرحلة التشريحية المتقدمة (IIB-IIIC) مقارنة بالمرحلة الأقل تقدماً (IA-IIA)، وحجم الورم البدئي الكبير (T3-T4) مقارنة بـ (T1-T2)، والدرجة الورمية (G III) مقارنة بـ GI، وانخفاض كثافة كل من TILs و CD20⁺ و CD8⁺ مقارنة بارتفاع هذه الكثافات. كانت النتيجة المميزة في هذه الدراسة هي انخفاض خطر النكس بمقدار 68% (نسبة الخطر 0.32) عند وجود ارتفاع مشترك في كثافة الخلايا البائية المتسللة للورم (CD20⁺) والخلايا التائية المتسللة للورم (CD8⁺) مقارنة بالانخفاض المشترك لكثافة CD20⁺ و CD8⁺.

جدول رقم (6): التحليل أحادي المتغير للعوامل المؤثرة في حدوث النكس.

المتغير	العدد	النكس	3-year RFS	نسبة الخطر	فاصل ثقة %95	P
العمر						
> 50 سنة	68	24	64.7%		فئة مرجعية	
≤ 50 سنة	41	20	53.6%	1.12	1.93-0.65	0.68
حجم الورم البدئي (T)						
T1-T2	75	26	65.3%		فئة مرجعية	

0.017	3.18–1.12	1.89	%47.1	18	34	T3-T4
إصابة العقد اللمفاوية (N)						
فئة مرجعية			%82.1	7	39	N0
0.12	4.7–0.83	1.97	%62.9	13	35	N1
0.007	7.1–1.37	3.12	%45.5	12	22	N2
0.001 >	13.8–2.14	5.44	%7.7	12	13	N3
الدرجة النسيجية (G)						
فئة مرجعية			%78.8	7	33	G I
0.2	3.36–0.78	1.62	%64.7	12	34	G II
0.008	4.89–1.27	2.49	%40.5	25	42	G III
مرحلة السرطان (stage)						
فئة مرجعية			%87.2	6	47	IA-IIA
0.01	5.11–1.25	2.53	%50	20	40	IIB-IIIA
0.001 >	11.3–2.32	5.12	%18.2	18	22	IIIB-IIIC
TILS						
فئة مرجعية			%72.3	18	65	مرتفعة
0.002	4.32–1.38	2.44	%40.9	26	44	منخفضة
CD20 ⁺						
فئة مرجعية			%80.9	8	42	مرتفعة
0.001 >	8.13–1.83	3.86	%46.3	36	67	منخفضة
CD8 ⁺						
فئة مرجعية			%77.6	13	58	مرتفعة
0.001 >	6.31–1.81	3.38	%39.2	31	51	منخفضة
الحالة المشتركة لـ CD20 ⁺ مع CD8 ⁺						
فئة مرجعية			%35.6	29	45	CD20 ⁺ ↓ مع CD8 ⁺ ↓
0.45	2.4–0.14	0.58	%66.7	2	6	CD20 ⁺ ↑ مع CD8 ⁺ ↓
0.12	1.2–0.26	0.55	%68.2	7	22	CD20 ⁺ ↓ مع CD8 ⁺ ↑
0.006	0.7–0.14	0.32	%83.3	6	36	CD20 ⁺ ↑ مع CD8 ⁺ ↑

من أجل التَّحْدِيدِ الدَّقِيقِ للعواملِ المُسْتَقْلِلَةِ المؤَثِّرَةِ في البَقْيَا الخَالِيَةِ مِنَ النُّكْسِ، أُجْرِنَا تَحْلِيلَ انْحِدَارِ كوكس (Cox) مُتَعَدِّدِ المُتَغَيِّرَاتِ شَمَلَ جَمِيعَ المُتَغَيِّرَاتِ ذَاتِ الدَّلَالَةِ الإِحْصَائِيَّةِ فِي التَّحْلِيلِ الأحادي (P<0.05). يَعْضُ الجَدُولُ (7) النَّمُودَجَ النِّهَائِيَّ لِلتَّحْلِيلِ.

جدول رقم (7): تحليل انحدار Cox مُتَعَدِّدِ المُتَغَيِّرَاتِ للعواملِ المؤَثِّرَةِ فِي حَدُوثِ النُّكْسِ

المتغير	نسبة الخطر المُعَدَّلَةُ	فاصل ثقة 95%	P-value
خصائص الورم			
حجم الورم (T3-T4 مقابل T1-T2)	1.72	2.64-1.12	0.013
إصابة العقد اللمفاوية (N2 مقابل N0)	2.85	5.61-1.45	0.002
إصابة العقد اللمفاوية (N3 مقابل N0)	4.91	5.15-1.89	0.001 >
الدرجة النسيجية (G III مقابل G I)	2.18	3.81-1.25	0.006
علامات TILs			
كثافة CD8 ⁺ (منخفضة مقابل مرتفعة)	3.12	6.28-1.55	0.001
كثافة CD20 ⁺ (منخفضة مقابل مرتفعة)	2.67	5.03-1.42	0.002
كثافة TILs (منخفضة مقابل مرتفعة)	2.05	3.21-1.31	0.001

أظهر النَّمُودَجُ النِّهَائِيَّ أَنَّ إصابةَ العُقَدِ اللمفاويَّةِ (N2 مقابل N0، نسبة الخطر 2.85) و (N3 مقابل N0، نسبة الخطر 4.91)، وحجم الورم (T3-T4 مقابل T1-T2، نسبة الخطر 1.72)، والدرجة النسيجية العالية (G III مقابل GI، نسبة الخطر 2.18) ظَلَّتْ مُرتَبِطَةً ارتباطاً مُستَقْلَلاً بزيادة خطر النُّكْسِ. مِنَ الجَدِيرِ بِالذِّكْرِ أَنَّ انْخِفَاضَ كَثَافَةِ TILs (نسبة الخطر 2.05)، وانْخِفَاضَ كَثَافَةِ CD20⁺ (نسبة الخطر 2.67)، وانْخِفَاضَ كَثَافَةِ CD8⁺ (نسبة الخطر 3.12) بَرَزَتْ كَمُؤَشِّرَاتٍ مُنَاعِيَّةٍ مُسْتَقْلِلَةٍ قَوِيَّةٍ لِلنَّتَاجِ السَّيِّئَةِ، حَتَّى بَعْدَ تَعْدِيلِ العَوَامِلِ المُركِّبَةِ السَّريريَّةِ والمُرضيَّةِ. تَوَكَّدُ هَذِهِ النَّتَاجُ أَنَّ العَوَامِلَ المُرضيَّةَ التَّقْلِيدِيَّةَ (حجم الورم، إصابة العقد، الدرجة النسيجية) تَظَلُّ مُؤَشِّرَاتٍ مُسْتَقْلِلَةٍ قَوِيَّةٍ لِلتَّنَبُّؤِ بِحدُوثِ النُّكْسِ. تَمَثَّلُ المُؤَشِّرَاتُ المُنَاعِيَّةُ (CD8⁺، CD20⁺، TILs) عَوَامِلَ تَنَبُّؤِيَّةٍ مُسْتَقْلِلَةٍ تُضَيِّفُ قِيَمَةً إِلَى النَّمَاذِجِ التَّنَبُّؤِيَّةِ التَّقْلِيدِيَّةِ.

كشفت نَتَاجُ الدِّرَاسَةِ الحَالِيَّةِ أَنَّ 59.6% مِنْ مَرِيضَاتِ سَرطَانِ الثَّدْيِ الثَّلَاثِي السَّلْبِي (TNBC) يَمْتَلِكُن كَثَافَةً مُرتَفَعَةً مِنَ الخَلايَا اللمفاويَّةِ المُتَسَلِّلَةِ للورم (TILs) ($\leq 30\%$)، وَهِيَ نَتِيجَةٌ تَتَّفَقُ مَعَ النِّطَاقِ الْعَالَمِيِّ الْمَذْكُورِ فِي الْأَدْبِيَّاتِ الْعِلْمِيَّةِ. تَجَدُّ الإِشَارَةُ إِلَى أَنَّ الْمُجْتَمَعَ الْعِلْمِيَّ لَمْ يَتَوَصَّلْ بَعْدُ إِلَى إِجْمَاعٍ حَوْلَ النِّقْطَةِ الْحَدِيَّةِ الْمَثَالِيَّةِ لِتَحْدِيدِ مُسْتَوَيَاتِ TILs المُرتَفَعَةِ وَالْمُنْخَفِضَةِ [12]. وَقَدْ اسْتُخْدِمَتِ الدِّرَاسَاتُ السَّابِقَةُ نَقَاطاً حَدِيَّةً مُتَبَايِنَةً تَتَرَاوَحُ بَيْنَ 20% وَ75% لِتَصْنِيفِ TILs المُرتَفَعَةِ، مَعَ نِسَبِ انْتِشَارٍ مُخْتَلَفَةٍ تَتَرَاوَحُ مِنْ 5% إِلَى 61% [14]. وَعَلَى الرُّغْمِ مِنْ أَنَّ TNBC يُعَدُّ النُّوعَ الْفَرَعِيَّ الْأَكْثَرَ تَحْفِيزاً لِلِاسْتِجَابَةِ الْمُنَاعِيَّةِ بَيْنَ أَنْوَاعِ سَرطَانِ الثَّدْيِ، تُشِيرُ الْبَيَانَاتُ إِلَى أَنَّ مُعْظَمَ الْحَالَاتِ تَتَمَيَّزُ بِكَثَافَةٍ مُنْخَفِضَةٍ إِلَى مُتَوَسِّطَةٍ مِنْ TILs [14].

ارتبطت الكثافة المرتفعة لـ TILs بخصائص سريرية ومرضية أكثر ملاءمة، مثل صغر السن، وحجم ورم أصغر، وعدم إصابة العقد اللمفاوية، إلا أنها ارتبطت أيضاً بالدرجة النسيجية العالية. هذه النتائج تتفق مع ما أظهرته دراسات سابقة أجراها كل من Loi و آخرون عام 2019 [13] ودراسة Denkert وآخرون عام 2015 [15] ودراسة Pruneri وآخرون عام 2016 [16]. يمكن تفسير الارتباط بين ارتفاع TILs والدرجة النسيجية العالية من خلال الخصائص البيولوجية للأورام عالية الدرجة، والتي تشمل [17] عدم الاستقرار الجينومي، مما يؤدي إلى توليد مستضدات جديدة (neoantigens). ووجود معدل تكاثر خلوي مرتفع (مؤشر $Ki67$ عالي)، مما يحفز موت الخلايا المناعي (immunogenic cell death) مع إفراز سيتوكينات التهابية تجذب الخلايا المناعية.

أكدت الدراسة الحالية القيمة الإنذارية المستقلة لـ TILs في مريضات TNBC، حيث بلغ معدل البقايا الخالية من النكس لمدة 3 سنوات 72.3% في المريضات ذوات الكثافة المرتفعة من TILs مقارنة بـ 40.9% في المريضات ذوات الكثافة المنخفضة ($P=0.001$). وفي التحليل متعدد المتغيرات، ظهرت الكثافة المنخفضة لـ TILs كعامل خطر مستقل للنكس (نسبة الخطر: 2.15، $P=0.001$)، مما يدعم فرضية أن هذه العلاقة ليست مجرد ارتباط عشوائي.

تتوافق هذه النتائج مع الأدلة المتزايدة من الدراسات الرائدة في هذا المجال. أظهرت دراسة Loi وآخرون عام 2019 [18] أن وجود TILs عند التشخيص يرتبط بنتائج سريرية أفضل بغض النظر عن نوع العلاج الكيميائي المساعد، كما أن الارتفاع في TILs يرتبط بانخفاض خطي في خطر النكس والوفاة [18]. في دراسة Adams وآخرون عام 2014 [19] لوحظ أن 4.4% فقط من المريضات امتلكن كثافة TILs مرتفعة ($\leq 50\%$)، وقد ارتبطت الكثافة الأعلى لـ TILs بإنذار أفضل. حيث أدت كل زيادة بنسبة 10% في TILs إلى انخفاض خطر النكس أو الوفاة بنسبة 14%، وانخفاض خطر النكس البعيد بنسبة 18%، وانخفاض خطر الوفاة بنسبة 19%. في دراسة Pruneri وآخرون عام 2015 [16] شملت 647 مريضة بـ TNBC في المرحلة المبكرة ارتبطت كل زيادة بنسبة 10% في TILs بانخفاض خطر عودة السرطان بنسبة 13%، وتحسن في البقايا الخالية من المرض (11%)، والبقايا الخالية من النكس (16%)، والبقايا الكلية (17%). أكدت تحليلات البيانات المجمعة Loi وآخرون عام 2019 [13] والتي شملت 2148 مريضة من تسع دراسات، أن كل زيادة بنسبة 10% في TILs تقابل نسبة خطر 0.87 للبقايا الخالية من المرض، و 0.83 للبقايا الخالية من النكس البعيد، و 0.84 للبقايا الكلية. نُعزِرُ هذه النتائج الأدلة على الدور الإنذاري القوي لـ TILs في TNBC، وتؤكد أهميتها كواسم حيوي محتمل للتقييم السريري.

أظهرت دراستنا أن الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا ($CD8^+$) تمثل المكون الأكثر أهمية في TILs للتنبؤ بالإنذار. فالمريضات ذوات كثافة $CD8^+$ المرتفعة كان لديهن معدل بقيا خالية من النكس لمدة 3 سنوات يبلغ 77.6% مقابل 39.2% في المريضات ذوات $CD8^+$ المنخفضة ($P=0.008$). في التحليل متعدد المتغيرات، كانت $CD8^+$ المنخفضة أقوى عامل خطر مستقل للنكس (نسبة الخطر 3.12، $P=0.001$).

تتصدر الخلايا $CD8^+$ الاستجابة المناعية المضادة للورم. هذه الخلايا هي المدافع الرئيسي ضد السرطان، ومهمتها التعرف المباشر على الخلايا السرطانية والقضاء عليها [20]. تكمن فعاليتها في علاج TNBC في عدة آليات رئيسية. يتمثل الدور الأساسي للخلايا $CD8^+$ في الترسيد المناعي وقتل الخلايا التي تظهر ببتيدات غير ذاتية أو ببتيدات ذاتية معدلة (أي، المستضدات الجديدة التي تعبر عنها الخلايا السرطانية وتعرضها على سطحها بواسطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الأول). تتعرف الخلايا $CD8^+$ على هذه المستضدات وترتبط بها وتتسبب وتطلق ترسانتها السامة للخلايا، المكونة بشكل أساسي من البيرفورين (perforin)، الذي يكون مساهماً في

غشاء الخلية المستهدفة، والگرانزيمات (granzymes)، وهي بروتيازات تدخل عبر هذه المسام وتُحفز شلال caspase، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج (apoptosis) [20]. إلى جانب القتل المباشر، تُفرز الخلايا CD8⁺ المنشطة السيتوكينات بفعالية، وأبرزها إنترفيرون-غاما (IFN-γ). يُعزّز IFN-γ التعبير عن جزيئات مُعدّة التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الأولى على الخلايا السرطانية المحيطة. هذا يجعلها أكثر وضوحاً للخلايا CD8⁺ الأخرى. يُحفز IFN-γ تفعيل البالعات المقوية للالتهاب والقدرة على بلعمة خلايا الورم وإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية. يمكن لـ IFN-γ أن يُثبّط تكاثر بعض الخلايا السرطانية بشكل مباشر، ويُعزّز تثبيط تكوين الأوعية الدموية، مما يقلل من نمو الورم بشكل أكبر [21]. تُعد الأهمية السريرية للخلايا التائية CD8⁺ قوية للغاية ومُحددة لـ TNBC. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن ارتفاع كثافة CD8⁺ يرتبط بشكل كبير بتحسّن معدلات البقاء في TNBC، وهو ارتباط لم يُلاحظ في أنواع فرعية أخرى من سرطان الثدي. في دراسة Yazaki وآخرون عام 2023 [10] تم تحليل 125 مريضة مصابة بـ TNBC في المراحل المبكرة ولم يتلقين العلاج الكيميائي. ركّز الباحثون على تقييم الواسمات الحيوية المناعية، بما في ذلك TLS، والبنى للمفاوية التائية (tertiary lymphoid structures) (TLS)، والتعبير عن بروتين PD-L1، وكثافة الخلايا CD8⁺ و CD20⁺. ارتبط ارتفاع كثافة الخلايا CD8⁺ بتحسّن البقاء الخالية من المرض (نسبة الخطر 0.69)، بينما ارتبط وجود PD-L1 بتفاقم الإنذار (نسبة الخطر 4.33). بشكل ملحوظ، حققت المريضات ذوات (CD8⁺ المرتفعة/PD-L1 السلبية) أفضل نتائج، بينما كانت النتائج أسوأ في المجموعة ذات (CD8⁺ المنخفضة/PD-L1 الإيجابية). خلصت الدراسة إلى أن CD8⁺ و PD-L1 يُقدّمان معلومات إنذارية إضافية تفوق TLS في تقييم إنذار TNBC المُبكر [10].

في دراستنا، كانت النتائج المتعلقة بـ CD20⁺ مميزة. فالمريضات ذوات CD20⁺ المرتفعة كان لديهنّ معدل بقاء خالية من النكس لمدة 3 سنوات يبلغ 80.9% مقابل 46.3% في ذوات CD20⁺ المنخفضة (P=0.002). في التحليل مُتعدّد المتغيرات، كانت CD20⁺ المنخفضة عامل خطر مُستقل (نسبة الخطر 2.67، P=0.002). في حين أن الخلايا التائية CD8⁺ هي المؤثر الرئيسي، إلا أنها لا تعمل بمعزل عن غيرها. تُبرّر مجموعة متزايدة من الأدلة الدور الحاسم ومُتعدّد الأوجه للخلايا البائية CD20⁺ في تنظيم واستدامة استجابة فعالة مُضادة للورم. تاريخياً، تمّ التقليل من شأن الخلايا البائية في الأورام الصلبة، لكنها تُعد الآن لاعباً مُحورياً، لا سيّما في أنواع السرطان ذات التحريض المناعي مثل TNBC. يمتد دورها إلى ما هو أبعد من الدور التقليدي في إنتاج الأضداد [22]. الخلايا البائية هي خلايا مُتخصّصة في عرض المُستضد، تُنافس الخلايا التغصنية في قدرتها على تنشيط الخلايا التائية. داخل البيئة الدقيقة للورم، تستطيع الخلايا CD20⁺ استيعاب المُستضدات المرتبطة بالورم، ومُعالجتها، وتقديمها على جزيئات مُعدّة التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الثاني إلى الخلايا التائية المُساعدة CD4⁺. بدورها، تُقدّم الخلايا CD4⁺ المنشطة "دعماً" أساسياً لكل من الخلايا CD8⁺ والخلايا CD20⁺، مُؤهلة إياها لأداء وظيفتها المُفعّلة الكاملة وتكوين الدّاكرة [23]. لعلّ أهمّ مساهمة للخلايا البائية في البيئة الدقيقة للورم هي دورها الأساسي في تكوين البنى للمفاوية التائية (TLS). هذه البنى هي تجمّعات لمفاوية هاجرة تتطوّر في مواقع الالتهاب المزمن، بما في ذلك الأورام. وهي، في جوهرها، عُقد لمفاوية مُصغّرة تتشكّل "في موقعها" in situ.

يُعدّ وجود TLS الناضجة، الغنية بالخلايا CD20⁺، علامة مُميّزة لاستجابة مناعية محلية عالية التنظيم والفعالية. وقد أظهرت الدراسات أن وفرة TLS عامل تنبؤ قوي في TNBC، بل تتفوق أحياناً على كثافة TLS العامة. وهذا يُشير إلى أن كمية الخلايا المناعية ليست وحدها ما يُحدّد النتيجة السريرية، بل تنظيمها المكاني وقدرتها الوظيفية [24].

كشفت دراستنا أيضاً عن جانبٍ مثيرٍ للاهتمام، وهو التفاعل بين مكونات TILs المختلفة. فقد قلَّ ارتفاع $CD8+$ و $CD20+$ معاً خطر النكس بنسبة 68% (نسبة الخطر 0.32). تكمن القوة القصوى للاستجابة المناعية المضادة للورم في التآزر بين مكوناتها الخلوية المختلفة. إن ملاحظة ارتباط المستويات العالية من كلٍ من الخلايا التائية والبائية بنتائج أفضل ليس مصادفةً، بل يعكس نظاماً منسقاً بدقة ويعزز بعضه بعضاً. يُعدُّ التعاون بين الخلايا $CD20+$ والخلايا $CD4+$ أمراً أساسياً. وكما ذكر، تعمل الخلايا البائية كخلايا مُقدِّمة للمستضد لتنشيط الخلايا التائية $CD4+$. في المقابل، تُوفِّر الخلايا التائية المساعدة $CD4+$ المنشطة إشارات تحفيزيةً مشتركةً مهمةً والسيتوكينات الضرورية لتمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية مُفرزة للأضداد وخلايا ذاكرةً بائيةً طويلة العمر. يُعدُّ هذا المحور مُحرك الاستجابة المناعية التَّكيفية داخل الورم ومُولِداً للمناعة الخلوية والخلطية [25].

يدعم محور الخلايا $CD20+$ /الخلايا $CD4+$ استجابة الخلايا التائية $CD8+$ بشكل مباشر. لذلك، فإنَّ التسلسل العالي المتزامن للخلايا البائية $CD20+$ والخلايا التائية $CD8+$ يدلُّ على نظامٍ مناعيٍّ متكاملٍ وقوي: تساعد الخلايا البائية في تنظيم الاستجابة وتنشيط الخلايا التائية المساعدة، وتدعم الخلايا التائية المساعدة كلاً من الخلايا البائية والخلايا التائية السامة، بينما تُنفِّذ الخلايا التائية السامة عملية القتل النهائية. هذه الاستجابة المتكاملة أقوى وأكثر ديمومة من استجابة الخلايا التائية $CD8+$ بشكل منفرد [22].

في دراسة Kuroda وآخرون 2021 [11]، تمَّ تحليل دور الخلايا البائية ($CD20+$) الموجودة ضمن TILs في TNBC وعلاقتها مع مجموعات فرعية من الخلايا التائية. وجدت الدراسة أنَّ أعلى ارتباط للخلايا $CD20+$ كان مع الخلايا $CD4+$ ، يليها الارتباط مع الخلايا $CD8+$ والخلايا $FOXP3+$. كشف التحليل متعدد المتغيرات أنَّ نسبة $CD20+/FOXP3+$ كانت العامل المستقل الوحيد المؤثر في البقاء الخالية من النكس والبقاء الكلية. أظهرت النتائج أنَّ المريضة ذوات الأورام الغنية بالخلايا $CD4+$ ، و $CD8+$ ، و $CD20+$ كان لديهنَّ إنذاراً جيداً، بينما سجَّلت المجموعة ذات التسلسل الضعيف للخلايا $CD20+$ والمرتفع للخلايا $FOXP3+$ إنذاراً سيئاً. خلُصت الدراسة إلى أنَّ الخلايا البائية ($CD20+$) قد تُعزِّز الاستجابة المناعية المضادة للورم عبر دعم تكاثر الخلايا $CD4+$ و $CD8+$ ، لكنَّها في الوقت نفسه ترتبط بالخلايا التنظيمية (Treg) ($FOXP3+$) المثبطة للمناعة، ممَّا يُشير إلى دور مزدوج ومتعارض للخلايا البائية في TILs في تنظيم الاستجابة المناعية في سرطان الثدي الثلاثي السلبي [11].

5- الاستنتاجات والتوصيات:

❖ الاستنتاجات:

تؤكد هذه الدراسة أنَّ الخلايا للمفاوية المتسللة للورم (TILs) ليست مجرد واسم ثانوي، بل هي لاعب مركزي في بيئة الورم المناعية، وفهمها قد يفتح الباب لعصرٍ جديدٍ من العلاجات المُخصَّصة في سرطان الثدي الثلاثي السلبي. يبدو أنَّ الإنذار الإيجابي المرتبط بارتفاع مستويات TILs ليس نتيجةً لاستجابة التهابية عامةً وغير نوعية، بل هو نتيجة مباشرة لهجمة مناعية مضادة للورم عالية التنظيم والوظيفة والتكيف. تُدار هذه الاستجابة من قِبَل مجموعة مُحددة من العناصر الخلوية، وبشكل رئيسي الخلايا للمفاوية التائية والبائية، والتي تتخرط في تفاعل متطور لتحديد الخلايا الخبيثة والقضاء عليها. وتعتمد فعالية هذه الاستجابة على وجود تسلسلٍ مناعيٍّ متنوعٍ ووظيفيٍّ قادرٍ على شنِّ هجومٍ مستمرٍ على الورم.

تُمثِّلُ TILs، وخاصةً الخلايا النَّائِيَّةُ السَّامَّةُ للخلايا ($CD8^+$) والخلايا البائيَّةُ ($CD20^+$)، مؤشِّراتٍ إنذارِيَّةً مُستقلَّةً لتحسينِ البُقيا الخالية من النُّكسِ في سرطانِ الثديِ الثلاثي السِّلبي بِمراحله المُبكرة، ممَّا يدعمُ دورَ المناعةِ المُضادَّة للورم في تحديدِ مآلِ المرضي.

ارتبطَ الارتفاعُ المشتركُ في مستوياتِ $CD8^+$ و $CD20^+$ بانخفاضِ خطرِ النُّكسِ بنسبة 68%، ممَّا يُشيرُ إلى وجودِ تأثيرٍ تآزريٍّ بين هذين التَّوعين من الخلايا المناعيَّة في مُكافحة الورم، ويفتُحُ آفاقاً جديدةً لفهمِ آليَّاتِ الاستجابةِ المناعيَّة في TNBC.

❖ التَّوصياتُ:

يقترحُ إدراجَ تقييمِ TILs ضمنَ البروتوكولاتِ التَّشخيصيَّةِ المعياريَّة لمريضاتِ سرطانِ الثديِ الثلاثي السِّلبي (TNBC) بِمراحله الباكِرة، مع تحديدِ نقاطِ قطعٍ واضحةٍ (مثل: $\leq 30\%$ لكثافةِ TILs السَّدويَّة). يجبُ أن يُجرى هذا التَّقييمُ على عيِّناتِ الخزعةِ الأوَّليَّةِ أو خزعاتِ الاستئصالِ قبلَ العلاجِ الكيميائيِّ ويُدرَجُ في التَّقاريرِ المرضيَّةِ كعاملٍ إنذارِيٍّ مُستقلٍّ. تشملُ الآفاقُ المُستقبليَّةُ لهذه الدِّراسةِ تطويرَ نماذجٍ تنبؤيَّةٍ تدمجُ TILs ومكوِّناتها مع العواملِ السريريَّةِ المرضيَّةِ التَّقليديَّةِ (الحجم، العقد، الدرجة).

References:

- [1] Global Cancer Observatory, "Syria cancer profile," World Health Organization, 2022.
- [2] S. Łukasiewicz, M. Czezelewski, A. Forma, J. Baj, R. Sitarz, and A. Stanisławek, "Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review," *Cancers*, vol. 13, no. 17, p. 4287, 2021.
- [3] K. A. Won and C. Spruck, "Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (review)," *Int. J. Oncol.*, vol. 57, no. 6, pp. 1245–1261, 2020.
- [4] N. Xiong, H. Wu, and Z. Yu, "Advancements and challenges in triple-negative breast cancer: a comprehensive review of therapeutic and diagnostic strategies," *Front. Oncol.*, vol. 14, p. 1405491, 2024.
- [5] C. A. Huertas-Caro, M. A. Ramírez, L. Rey-Vargas, L. M. Bejarano-Rivera, D. F. Ballen, M. Nuñez, et al., "Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are a prognosis biomarker in Colombian patients with triple negative breast cancer," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 21324, 2023.
- [6] K. El Bairi, H. R. Haynes, E. Blackley, S. Fineberg, J. Shear, S. Turner, et al., "The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group," *NPJ Breast Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 150, 2021.
- [7] F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, et al., "Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 30, no. 8, pp. 1194–1220, 2019.
- [8] H. J. Burstein, G. Curigliano, B. Thürlimann, W. P. Weber, P. Poortmans, M. M. Regan, et al., "Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021," *Ann. Oncol.*, vol. 32, no. 10, pp. 1216–1235, 2021.
- [9] G. Pruneri, A. Vingiani, and C. Denkert, "Tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer," *Breast*, vol. 37, pp. 207–214, 2018.

- [10] S. Yazaki, T. Shimoi, M. Yoshida, H. Sumiyoshi-Okuma, M. Arakaki, A. Saito, et al., "Integrative prognostic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, CD8, CD20, programmed cell death-ligand 1, and tertiary lymphoid structures in patients with early-stage triple-negative breast cancer who did not receive adjuvant chemotherapy," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 197, no. 2, pp. 287–297, 2023.
- [11] H. Kuroda, T. Jamiyan, R. Yamaguchi, A. Kakumoto, A. Abe, O. Harada, et al., "Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast," *BMC Cancer*, vol. 21, no. 1, p. 286, 2021.
- [12] R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria, N. Sirtaine, F. Klauschen, G. Pruner, et al., "The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014," *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 2, pp. 259–271, 2015.
- [13] S. Loi, D. Drubay, S. Adams, G. Pruner, P. A. Francis, M. Lacroix-Triki, et al., "Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers," *J. Clin. Oncol.*, vol. 37, no. 7, pp. 559–569, 2019.
- [14] M. L. Rosa, T. Reinert, M. M. Pauletto, G. Sartori, M. Graudenz, and C. H. Barrios, "Implications of tumor-infiltrating lymphocytes in early-stage triple-negative breast cancer: Clinical oncologist perspectives," *Transl. Breast Cancer Res.*, vol. 5, p. 4, 2023.
- [15] C. Denkert, G. von Minckwitz, J. C. Brase, B. V. Sinn, S. Gade, R. Kronenwett, et al., "Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers," *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 9, pp. 983–991, 2015.
- [16] G. Pruner, K. P. Gray, A. Vingiani, G. Viale, G. Curigliano, C. Criscitiello, et al., "Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 158, no. 2, pp. 323–331, 2016.
- [17] Z. Ren, Y. Xue, L. Liu, X. Zhang, J. Pei, Y. Zhang, et al., "Tissue factor overexpression in triple-negative breast cancer promotes immune evasion by impeding T-cell infiltration and effector function," *Cancer Lett.*, vol. 565, p. 216221, 2023.
- [18] S. Loi, N. Sirtaine, F. Piette, R. Salgado, G. Viale, F. Van Eenoo, et al., "Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98," *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 7, pp. 860–867, 2013.
- [19] S. Adams, R. J. Gray, S. Demaria, L. Goldstein, E. A. Perez, L. N. Shulman, et al., "Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 27, pp. 2959–2966, 2014.
- [20] M. Oshi, M. Asaoka, Y. Tokumaru, L. Yan, R. Matsuyama, T. Ishikawa, et al., "CD8 T cell score as a prognostic biomarker for triple negative breast cancer," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 18, p. 6968, 2020.
- [21] Y. Fan and S. He, "The characteristics of tumor microenvironment in triple negative breast cancer," *Cancer Manag. Res.*, vol. 14, pp. 1–17, 2022.

- [22] M. Li, A. Quintana, E. Alberts, M. S. Hung, V. Boulat, M. M. Ripoll, et al., “B cells in breast cancer pathology,” *Cancers (Basel)*, vol. 15, no. 5, p. 1517, 2023.
- [23] I. Rastogi, D. Jeon, J. E. Moseman, A. Muralidhar, H. K. Potluri, and D. G. McNeel, “Role of B cells as antigen presenting cells,” *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 954936, 2022.
- [24] F. Boissière-Michot, M. C. Chateau, S. Thézenas, V. Lafont, E. Crapez, P. Sharma, et al., “Prognostic value of tertiary lymphoid structures in triple-negative breast cancer: Integrated analysis with the tumor microenvironment and clinicopathological features,” *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1507371, 2024.
- [25] Y. Zheng, S. Li, H. Tang, X. Meng, and Q. Zheng, “Molecular mechanisms of immunotherapy resistance in triple-negative breast cancer,” *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1153990, 2023.