

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 Lattakia 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  : 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

** 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 المقاوِية المتسللة للورم $CD20^+$ و $CD8^+$ في سرطان الثدي الثلاثي السلبي القابل للجراحة

يانا حسن *

د. زهير الشهابي **

د. نادر عبد الله ***

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

□ ملخص □

الهدف: هدفت هذه الدراسة إلى تحديد القيمة الإنذارية لـ TILs ومكوناتها الفرعية (خاصّة $CD20^+$ و $CD8^+$) في التئبو بالبُقىِّيَّةِ من النَّكْسِ لِمَدَّةِ 3 سنواً لدى مريضات TNBC غير التّقائيِّيِّ اللَّوَاتِي يَتلقَّنُ العلاج الكيميائي المساعد.

المواد والطُّرائق: شملت هذه الدراسة التّقدِّمية 109 مريضات مصابات بـ TNBC غير التقيلي تم علاجهن بالعلاج الكيميائي المساعد القائم على الأنثراسيكالين-التاكسان في مستشفى اللاذقية الجامعي، اللاذقية، سوريا (2022-2025). تم تقييم كثافة TILs ومكوناتها الفرعية بإجراء (IHC) على عيّنات ما قبل العلاج وفقاً لإرشادات المجموعة الدوليّة لـ TILs. تم تحليل البُقىِّيَّةِ من النَّكْسِ لِمَدَّةِ 3 سنواً باستخدام نماذج كابلان-ماير وانحدار كوكس (Cox).

النتائج: أظهرت النتائج أن ارتفاع كثافة ($\geq 30\%$) TILs وُجد لدى 59.6% من المريضات، وارتباط عمر أصغر، أورام أصغر، وغياب إصابة العقد المقاوِية. كما ترافقت الكثافة المرتفعة مع تحسّن ملحوظ في البُقىِّيَّةِ من النَّكْسِ (72.3% مقابل 40.9%). ارتبطت المستويات العالية من $CD20^+$ و $CD8^+$ بانخفاض معدلات النَّكْسِ بشكل مستقل (HR: 3.38 على التوالي، $P < 0.001$). وعند ارتفاع المؤشرين معاً، انخفض خطر النَّكْسِ بنسبة 68%

الاستنتاج: أن تقييم مكونات TILs، ولا سيما $CD20^+$ و $CD8^+$ ، يعزز التصنيف الإنذاري في TNBC الباكِر بما يتّجاوز العوامل التقليدية، مما يفتح المجال لاستخدامها كواسمات حيوية مستقبلية.

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



حقوق النشر: مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً)- سوريا، 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

** 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 بنكسٍ مبكرٍ ونسبة بقى أقل مقارنةً بأنواع سرطان الثدي الأخرى [3].

على عكس الأورام الإيجابية لمستقبلات الهرمونية والإيجابية لـ HER2 التي تستفيد بشكلٍ كبيرٍ من العلاجات الهرمونية والعلاجات الموجهة، فإن خيارات علاج سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) محدودة، ولا يزال العلاج الكيميائي السائد للخلايا هو العلاج الجهازي الوحيد المعتمد [4]. تم وصف التباين الجزيئي لسرطان الثدي الثلاثي السلبي من خلال وجود أنواع فرعية جزئية مميزة، كل منها له إنذار مختلف وأهداف جزئية محتملة، لكن هذه البيانات لم تغير تنبية السريري [5].

الخلايا المُفاوِيَة المُتسللة للورم (TILs) هي خلايا مناعيةٌ وحيدةٌ للثَّوَاء (tumor-infiltrating lymphocytes) التي تُغادر الدَّم وتدخل إلى البيئة الدقيقة للورم (tumor microenvironment) (TME) وتلعب دوراً محوريَاً في الاستجابة المناعية ضدَّ السرطان، وتتألف من مزيجٍ من الخلايا المُفاوِيَة التَّائِيَة والبَائِيَة [6]. اكتسبت الخلايا المُفاوِيَة المُتسللة للورم (TILs) اهتماماً كبيراً كعاملٍ إنذاريٍّ محتملٍ في سرطان الثدي الثلاثي السلبي، وأدرجت أهميتها كواسمٍ حيويةٍ إنذاريٍّ في العديد من المبادئ التوجيهية الدولية لسرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) في المرحلة الباكرة [7]. ومع ذلك، قد يكون التوصيف الأكثر تفصيلاً للبيئة المناعية للورم مفيداً لمزيد من التصنيف الإنذاري. مُعظم الخلايا المُفاوِيَة المُتسللة للورم (TILs) في TNBC هي خلايا لمفاويةٌ تائية، وتشمل الخلايا $CD8^+$ (المُفاوِيَات التَّائِيَة السَّائِمَة للخلايا)، والخلايا $CD4^+$ (المُفاوِيَات التَّائِيَة المُساعِدة) [9]. تُعدُّ الخلايا $CD8^+$ المُدافِع الرئيسي ضدَّ السرطان، وتلعب الخلايا $CD4^+$ دوراً أساسياً في دعم وتنشيط الخلايا $CD8^+$ [9].

على الرغم من الإبلاغٍ واسع النطاق عن ارتباط الخلايا المُفاوِيَة التَّائِيَة المُتسللة للورم ($CD8^+$ و $CD4^+$) بالإذار الأفضل لسرطان الثدي الثلاثي السلبي [10]، إلا أنَّ هناك دراسات قليلة حول الخلايا المُفاوِيَة البَائِيَة المُتسللة للورم ($CD20^+$)، ولا يوجد إجماعٌ حول تأثيرها الإنذاري [6]. بالإضافة إلى ذلك، هناك ندرة في الدراسات التي تناولت الخلايا البَائِيَة المُتسللة للورم والخلايا التَّائِيَة المُتسللة للورم معاً. في الواقع، ترتبط TILs التي تحتوي على كلٍّ من الخلايا البَائِيَة والتَّائِيَة المُتسللة للورم بإذارٍ جيدٍ، مما يشير إلى أنَّ الخلايا المُفاوِيَة البَائِيَة المُتسللة للورم تتعاون مع الخلايا المُفاوِيَة التَّائِيَة المُتسللة للورم في تفاعلٍ مُضادٍ للورم [11].

2- أهمية البحث وأهدافه:

الهدف الرئيسي: تحديد القيمة الإنذارية للخلايا المُفاوِيَة المُتسللة للورم (TILs) ومكوناتها ($CD20^+$ و $CD8^+$) في التشخيص بحوالي النَّكِس خلال ثلاث سنوات لدى مريضات سرطان الثدي الثلاثي السلبي اللواتي تلقين العلاج الكيميائي المساعد.

الهدف الثاني: تحديد القيمة الإنذارية المشتركة للخلايا $CD20^+$ و $CD8^+$.

مبررات البحث:

حالياً، تتمثل العوامل الإنذارية الرئيسية في سرطان الثدي الثلاثي السلبي الباكر في عبء الورم الشريحي. في هذه الدراسة، سعينا إلى تحديد القيمة الإنذارية للخلايا المفاوئية البائية المُتسليّة للورم ($CD20^+$) في هذا النوع الفرعي من سرطان الثدي. ستدعم هذه الأدلة بقوّة تطبيق واسم حيوّي جديّ في أنظمة تحديد مرحلة سرطان الثدي الإنذارية المستقبلية لسرطان الثدي الثلاثي السلبي بمراحله الباكرة.

عينة البحث:

شملت الدراسة 109 من مريضات سرطان الثدي الثلاثي السلبي غير النّفائي (أي، في المراحل I-III) اللّواتي خضعن لجراحة استئصال الثدي وتلقين العلاج الكيميائي المساعد (دون تلقي أي علاج قبل الجراحة) في مستشفى اللاذقية الجامعي وتمّت متابعتهن لمدة ثلاثة سنوات على الأقل.

معايير الاشتغال:

- توفر عيّنات نسيجيّة من الورم الأوّلي (قبل العلاج الكيميائي) مثبتة بالفورمالين ومغموسة بالبارافين.
- متابعة سريريّة لمدة 3 سنوات على الأقل لتقييم النّفياxة الخالية من النّكس.
- توفر بيانات كاملة عن العمر، والخصائص السريريّة المرضيّة للورم.
- الموافقة على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- وجود نفائي بعيد (المراحل IV) عند التشخيص.
- سرطانات الثدي غير TNBC.
- تلقي علاج كيميائي أو شعاعي قبل الجراحة.
- وجود قصّة سابقة لسرطان آخر.
- العيّنات النسيجيّة غير الكافية أو منخفضة الجودة (تلف النسيج أو عدم وجود مناطق غنيّة بالورم).
- نقص في البيانات السريريّة أو المتابعة (مثل فقدان المتابعة قبل 3 سنوات).
- المريضات غير الراغبات في المشاركة في الدراسة (اللّواتي رفضن الموافقة)

3- طائق البحث ومواده

تصميم الدراسة: دراسة حشديّة تقدميّة (prospective cohort study).

مكان البحث: مستشفى اللاذقية الجامعي.

مدة البحث: ثلاثة سنوات منذ موافقة مجلس الجامعة على مخطط البحث.

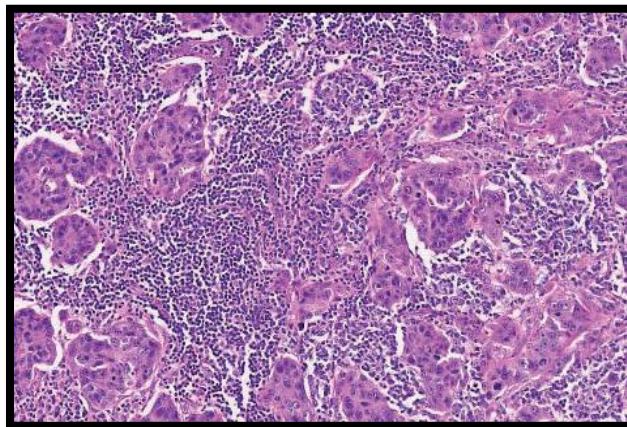
منهجية البحث:

جمعت العيّنات في هذه الدراسة بشكلٍ تقدمي (prospectively) للمريضات اللّواتي تم تشخيصهنّ وعلاجهنّ أثناء فترة الدراسة بعدأخذ موافقة خطية من المريضة. وُتّقت البيانات التالية عبر أصوات المريضات: العمر عند تشخيص سرطان الثدي، حجم الورم البدئي، إصابة العقد المفاوئية، الدرجة النسيجيّة للورم، المرحلة الشريحيّة لسرطان الثدي.

- حضرت جميع المريضات لجراحة استئصال الثدي وتلقت العلاج الكيميائي المساعد التالي: دوكسوروبيسين (60 مغ/ m^2) + سيكلوفوسفاميد (600 مغ/ m^2) كل 3 أسابيع لـ 4 دورات. ثم إما:
- باكليتاكسيل 175 مغ/ m^2 كل 3 أسابيع أو بشكل أسبوعي لـ 4 دورات.
 - أو (باكليتاكسيل 175 مغ/ m^2 + كاربوبلاتين بجرعة مساحة تحت المنحني 6) كل 3 أسابيع لـ 4 دورات.

☒ **قياس TILs السُّدُويَّة حسب معايير International TILs Working Group:**

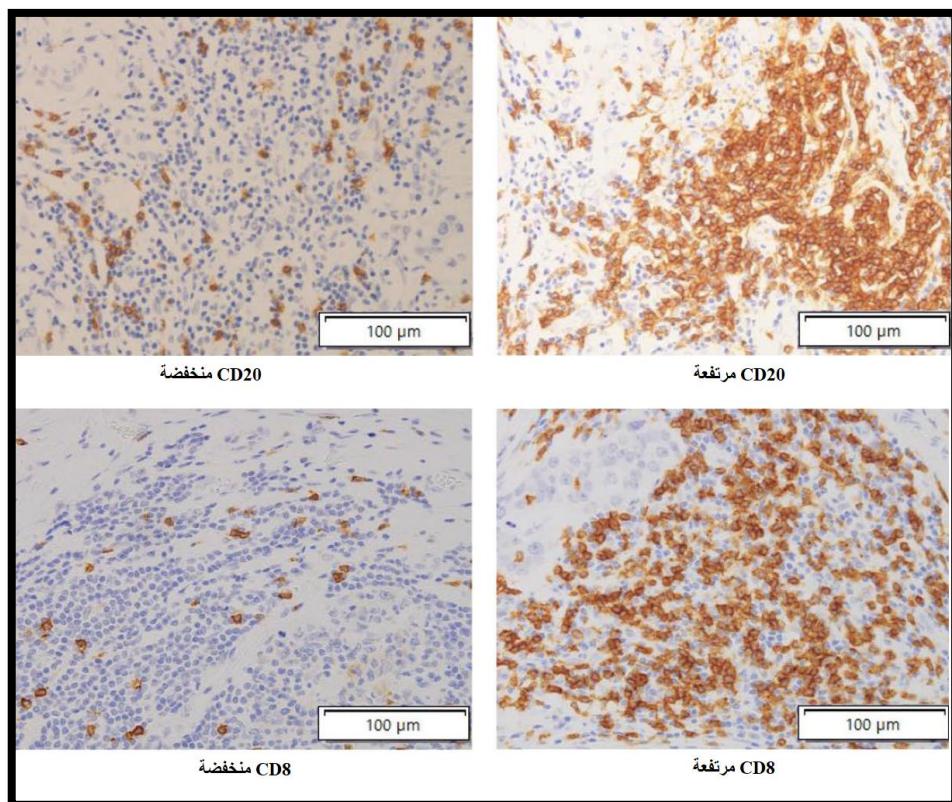
بعد تقطيع الشَّرَائِح بسماكَة 4-5 ميكرون من كثلاة البارافين ووضعها على شرائح زجاجيَّة معالجة، أجري تلوين الهيماتوكسيلين والأيوzin. قُيِّمت مستويات TILs داخل المنطقة السُّدُويَّة، وبلغت نسبتها من 0% إلى 100% من الأنسجة السُّدُويَّة. وتم اعتماد التَّعرِيف المُعتمَد في الدراسات التي تناولت TILs في سياق العلاج الكيميائي المساعد في تحديد TILs المرتفعة وهي $\leq 30\%$ [13] (الشكل 1).



الشكل رقم (1): مقطع بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوzin (تكبير $\times 10$) يظهر TILs مرتفعة (%80)

☒ **التَّلوينات الكيميائية السِّيِّجِيَّة المُناعيَّة (IHC):**

أجريت التلوينات الكيميائية السِّيِّجِيَّة المُناعيَّة باستخدام الأضدَاد التَّالِيَّة (CD45، CD20، CD45، CD20+) مع ضبط التركيز والرَّأْمِن. حُسِّبَت أعداد الخلايا المُفَاوِيَة $CD20^+$ و $CD8^+$ كعُدُد الخلايا الإيجابيَّة/ m^2 في سُدِّ الورم. رُصدَت كُلٌّ عِيَّنةً بالمجهر الصُّوئي مع تكبير $\times 20$ أو $\times 40$. واختيرت المناطق العَشْر التي تحتوي على أكبر عدد من الخلايا المُتَلَوِّنة إيجابيًّا في السُّدِّي. بعد ذلك، تم حساب عُدُد الخلايا الإيجابيَّة لكل m^2 في هذه المناطق يدوًياً. صُنِّفت الأورام التي تضم عدداً من الخلايا الإيجابيَّة يساوي أو يفوقُ قيمة الرَّأْمِ الوسيط على أنَّها مُرتفعة، بينما اعتبرت البقية مُنخفضةً من أجل تحليل البقايا الْخَالِيَّة من النَّكِس (الشكل 2).



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

المتابعة:

- مدة المتابعة: ثلاثة سنوات 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 نقائِل بعيدة.
- معدل البقاء الخالي من النكس لـ 3 سنوات (3 year RFS): نسبة المريضات اللواتي لم يحدث لديهن نكس من انتهاء العلاج الكيميائي وحتى 3 سنوات.

الدراسة الإحصائية:

تمت معالجة البيانات على برنامج Microsoft Excel 365، وبرنامج IBM SPSS النسخة 26. اعتُبرت القيمة التنبؤية التي تقل عن 0.05 (P value < 0.05) مهمّة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والتسلّب المؤيّدة، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدّمنا مقاييس التوزع المركبة (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 النّفّيَا الخالية من التّكّس (RFS) مع فوّاصل ثقة 95%. اختبار Log-rank للمقارنات الأحاديّة.

- النّتائج والمناقشة:

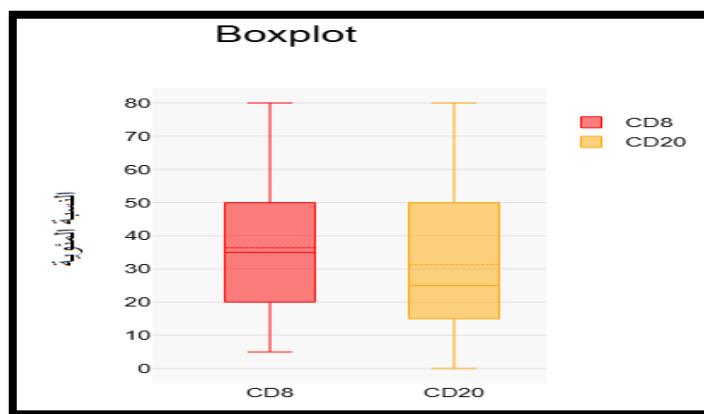
بلغ عدد المريضات مع كثافة TILs مرتفعة 65 مريضة (59.6%)، وعدد المريضات مع كثافة TILs منخفضة 44 مريضة (40.4%). أظهرت المريضات ذات الكثافة المرتفعة من TILs نسباً أعلى بشكلٍ مهمٍّ إحصائياً من حيث: العُمر الأصغر ($p=0.009$), والأورام البدنيّة الأصغر حجماً ($p=0.026$), وعدم إصابة العقد المُفاوِية ($p=0.017$), ودرجة الورم النّسيجيّة العالىّة ($p=0.037$) مقارنة بمجموعـة الكثافة المنخفضة. بينما لم تُسجّل فروق ذات دلالة إحصائيّة في توزيع المراحل التشريحيّة ($p=0.224$) بين مجموعـتي الكثافة (الجدول 1).

جدول رقم (1): الخصائص السّريريّة والورميّة للمريضات وفقاً للكثافة TILs

P-value	X ² -test	متغير	النّتائج
		TILs منخفضة (44 مريضة)	TILs مرتفعة (65 مريضة)
الفئة العمرية			
0.009	6.756	(%47.7) 21	(%72.3) 47
		(%52.3) 23	(%27.7) 18
حجم الورم البدني (T)			
0.026	4.941	(%56.8) 25	(%76.9) 50
		(%43.2) 19	(%23.1) 15
فئة إصابة العقد المُفاوِية (N)			
0.017	10.18	(%27.3) 12	(%41.5) 27
		(%31.8) 14	(%32.3) 21
		(%34.1) 15	(%10.8) 7
		(%6.8) 3	(%15.3) 10
درجة الورم			
0.037	6.552	(%43.2) 19	(%21.5) 14
		(%29.5) 13	(%32.3) 21
		(%27.3) 12	(%46.2) 30
مرحلة السرطان (stage)			
0.224	6.944	(%11.4) 5	(%18.5) 12
		(%22.7) 10	(%30.8) 20
		(%18.2) 8	(%18.5) 12
		(%27.3) 12	(%12.3) 8
		(%9.1) 4	(%3) 2
		(%11.3) 5	(%16.9) 11

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

المكون	ال المتوسط ± انحراف معياري	الوسط	مرتفع(≤ الوسيط)	مخفض(> الوسيط)
CD20 ⁺	21.4 ± 31.3	(50–15) 25	(%38.5) 42	(%61.5) 67
CD8 ⁺	18.3 ± 36.4	(50–20) 35	(%53.2) 58	(%46.8) 51



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

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

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

بعد متابعةٍ لمدةٍ ثلاثة سنواتٍ، حدثَ النّكسُ لدى 44 مريضةً (40.3%)، وبالتالي كانَ معدّلُ البقاءِ الخاليَّةِ من النّكسِ لمدةٍ ثلاثة سنواتٍ (3-year RFS) لجميعِ المريضاتِ 59.6% (فاصل ثقة 95%: 49.8–68.8%). يوضّحُ الجدولُ (4) العلاقةَ بينَ كثافةِ TILs ومكوناتها والمُعدّلِ التّراكميِّ للنّكسِ بعدَ 3 سنواتٍ.

جدول رقم (4): العلاقةُ بينَ معدّلِ النّكسِ لمدةٍ 3 سنواتٍ وكلِّ من كثافةِ TILs وكثافةِ مكوناتها

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

كان معدل حدوث التَّكُس لِمَدَّةٍ 3 سنوات أعلى بفرقٍ مهمٍ إحصائياً في مريضات TNBC ذات كثافة TILs المنخفضة مقارنةً بالمريضات ذات كثافة TILs المرتفعة ($P=0.001$). لوحظت نفس النَّتيجة أيضاً بالنسبة للمريضات ذات الكثافة المنخفضة من CD20⁺ ($P=0.0006$) و CD8⁺ ($P=0.0001$). مقارنةً بالكثافة المنخفضة، ترافقت الكثافة المرتفعة لكلٍّ من TILs و CD20⁺ و CD8⁺ بمعدل بقيا خاليةٍ من التَّكُس لثلاثٍ سنوات (3-year RFS) أعلى بفرقٍ مهمٍ إحصائياً، كما هو موضحٌ في الجدول (5).

جدول رقم (5): مقارنة معدل البقاء الخالية من التَّكُس لثلاث سنوات وفقاً لـكثافة TILs وكثافة مكوناتها

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

في التَّحليل أحادي المتغير للعوامل المؤثرة في حدوث التَّكُس (الجدول 6)، كانت العوامل التي زادت من خطر التَّكُس هي إصابة العقد المقاوِية (N2 و N3) مقارنةً بعدم إصابة العقد المقاوِية (N0)، والمرحلة الشَّرِيكية المُتقدمة (-IIIB-IIIIC) مقارنةً بالمرحلة الأقل نقدماً (IA-IIIA)، وحجم الورم البدئي الكبير (T3-T4) مقارنةً بـ (T1-T2)، والدرجة الورمية (G III) مقارنةً بـ GI، وانخفاض كثافة كلٍّ من TILs و CD20⁺ و CD8⁺ مقارنةً بارتفاع هذه الكثافات. كانت النَّتيجة المُميزة في هذه الدراسة هي انخفاض خطر التَّكُس بمقدار 68% (نسبة الخطر 0.32) عند وجود ارتفاعٍ مشتركٍ في كثافة الخلايا البائية المتسللة للورم (CD20⁺) والخلايا الثانية المتسللة للورم (CD8⁺) مقارنةً بالانخفاض المشترك لكثافة CD20⁺ و CD8⁺.

جدول رقم (6): التَّحليل أحادي المتغير للعوامل المؤثرة في حدوث التَّكُس.

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

0.017	3.18–1.12	1.89	%47.1	18	34	T3-T4
إصابة العقد المفاوية (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 CD8⁺ مع CD20⁺						
		فئة مرجعية	%35.6	29	45	مع CD20⁺↓ CD8⁺↓
0.45	2.4–0.14	0.58	%66.7	2	6	مع CD20⁺↑ CD8⁺↓
0.12	1.2–0.26	0.55	%68.2	7	22	مع CD20⁺↓ CD8⁺↑
0.006	0.7–0.14	0.32	%83.3	6	36	مع CD20⁺↑ CD8⁺↑

من أجل التَّحْدِيد الدَّقِيق للعوامل المُسْتَقْلَة المُؤَثِّرة في البقيا الْخَالِيَة من التَّكَسِ، أجرينا تحليل انحدار كوكس (Cox) مُتَعدِّد المُعْنَيَاتِ شمل جميع المُعْنَيَاتِ ذات الدَّالَّة الإحصائِيَّة في التَّحْلِيل الأحادي ($P < 0.05$). يعرض الجدول (7) النَّمْوذِج النَّهَائِي للتحلِيل.

جدول رقم (7): تحليل انحدار Cox مُتَعدِّد المُعْنَيَاتِ للعوامل المُؤَثِّرة في حدوث التَّكَسِ

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

أظهر النَّمْوذِج النَّهَائِي أنَّ إصابة العقد المُفَاوِيَة (N2 مقابل N0)، نسبة الخطر 2.85 (و N3 مقابل N0، نسبة الخطر 4.91)، وحجم الورم (T1-T2 مقابل T3-T4)، نسبة الخطر 1.72، والدرجة النَّسِيجِيَّة العالية (G III مقابل GI، نسبة الخطر 2.18) ظلَّت مُرْتَبطة ارتباطاً مُسْتَقْلَّاً بزيادة خطر التَّكَسِ. من الجدير بالذكر أنَّ انخفاض كثافة TILs (نسبة الخطر 2.05)، وانخفاض كثافة $CD20^+$ (نسبة الخطر 2.67)، وانخفاض كثافة $CD8^+$ (نسبة الخطر 3.12) بترتُّب كمُؤشِّراتِ مناعِيَّة مُسْتَقْلَة قويَّة للنتائج السَّيِّئَة، حتَّى بعد تعديل العوامل المُرِيكَة السَّرِيرِيَّة والمرضِيَّة. توَكَّد هذه النَّتَائِج أنَّ العوامل المرضِيَّة التقليديَّة (حجم الورم، إصابة العقد، الدرجة النَّسِيجِيَّة) تظلُّ مؤشِّراتِ مُسْتَقْلَة قويَّة للتنبُّؤ بحدوث التَّكَسِ. تمثل المؤشِّرات المناعِيَّة (TILs، $CD8^+$ ، $CD20^+$) عوامل تنبيئية مُسْتَقْلَة تُضَيِّف قيمة إلى التَّماذِيج التَّنبَّئِيَّة التقليديَّة.

كشفت نتائج الدراسة الحاليَّة أنَّ 59.6% من مريضات سرطان الثدي الْثَلَاثِي السُّلْبِي (TNBC) يمتلكن كثافة مرتفعة من الخلايا المُفَاوِيَة المُسْتَلَّة لِلْوَرَم (TILs) ($\leq 30\%$ ، وهي نتائج تتفق مع النَّطَاق العالمي المذكور في الأدبِيَّات العلميَّة. تجدر الإشارة إلى أنَّ المجتمع العلمي لم يتوصل بعد إلى إجماع حول النَّقْطَة الحدِيثَة المثاليَّة لتحديد مُستويات TILs المرتفعة والمنخفضة [12]. وقد استخدمت الدراسات السابقة نقاطاً حدِيثَة مُتَابِيَّة تتراوح بين 20% و75% لتصنيف TILs المرتفعة، مع نسب انتشار مُختلفة تتراوح من 5% إلى 61% [14]. وعلى الرُّغم من أنَّ TNBC يُعدُ النوع الفرعِي الأكثر تحفيزاً للاستجابة المناعِيَّة بين أنواع سرطان الثدي، تُشير البيانات إلى أنَّ مُعظم الحالات تتميز بكثافة منخفضة إلى متوسطة من TILs [14].

ارتبطة الكثافة المُرتفعة لـ TILs بخصائص سريرية ومرضية أكثر ملائمة، مثل صغر السن، وحجم ورم أصغر، وعدم إصابة العقد المفاوئية، إلا أنها ارتبطت أيضاً بالدرجة النسيجية العالية. هذه النتائج تتفق مع ما أظهرته دراسات سابقة أجراها كل من Loi وآخرون عام 2019 [13] ودراسة Denkert وأخرون عام 2015 [15] ودراسة Pruneri وأخرون 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). وجود معدل تكاثر خلوي مرتفع (مؤشر Ki₆₇ عالي)، مما يحقق موت الخلايا المناعي (immunogenic cell death) مع إفراز سيتوكينات التهابية تجذب الخلايا المناعية.

أكَّدت الدراسة الحاليَّة القيمة الإنذاريَّة للمستقلة لـ TILs في مريضات TNBC، حيث بلغ معدل البقايا الخالية من التَّكَس لَمَّا 3 سنوات 72.3% في المريضات ذات الكثافة المُرتفعة من TILs مقارنة بـ 40.9% في المريضات ذات الكثافة المُنخفضة ($P=0.001$). وفي التحليل متعدد المتغيرات، ظهرت الكثافة المُنخفضة لـ TILs كعامل خطر مُستقل للنَّكَس (نسبة الخطر: 2.15, $P=0.001$), مما يدعم فرضيَّة أنَّ هذه العلاقة ليست مجرَّد ارتباط عشوائي.

توافق هذه النتائج مع الأدلة المُتزايدة من الدراسات الرائدة في هذا المجال. أظهرت دراسة Loi وأخرون عام 2019 [18] أنَّ وجود TILs عند التشخيص يرتبط بنتائج سريرية أفضل بغض النظر عن نوع العلاج الكيميائي المساعد، كما أنَّ الارتفاع في TILs يرتبط بانخفاض خطي في خطر النَّكَس والوفاة [18]. في دراسة Adams وأخرون عام 2014 [19] لُوِّحَظَ أنَّ 4.4% فقط من المريضات امتلكن كثافة TILs مرتفعة ($\leq 50\%$), وقد ارتبطت الكثافة الأعلى لـ TILs بإذارٍ أفضل. حيث أَدَّت كل زِيادة بنسبة 10% في TILs إلى انخفاض خطر النَّكَس أو الوفاة بنسبة 14%， وأنخفاض خطر النَّكَس البعيد بنسبة 18%， وأنخفاض خطر الوفاة بنسبة 19%. في دراسة Pruneri وأخرون عام 2015 [16] شملت 647 مريضة بـ TNBC في المرحلة المبكرة ارتبطت كل زِيادة بنسبة 10% في TILs بانخفاض خطر عودة السرطان بنسبة 13%， وتحسين في البقايا الخالية من المرض (11%)، والبقاء الخالية من النَّكَس (16%)، والبقاء الكلية (17%). أكَّدت تحليلات البيانات المجمعة Loi وأخرون عام 2019 [13] والتي شملت 2148 مريضة من تسع دراسات، أنَّ كل زِيادة بنسبة 10% في TILs تقابل نسبة خطر 0.87 للبقاء الخالية من المرض، و 0.83 للبقاء الخالية من النَّكَس البعيد، و 0.84 للبقاء الكلية. تُعزَّزُ هذه النتائج الأدلة على الدور الإنذاري القوي لـ TILs في TNBC، وتؤكِّد أهميتها كواسم حيوية محتمل للتقدير السريري.

أظهرت دراستنا أنَّ الخلايا المُفاوئية الثانية السامة للخلايا (CD8⁺) تمثل المكوَّن الأكثر أهميَّة في TILs للتنبُّؤ بالإذار. فالمريضات ذات كثافة CD8⁺ المُرتفعة كان لديهنَّ معدل بُقِيَا خالية من النَّكَس لَمَّا 3 سنوات يبلغ 77.6% مقابل 39.2% في المريضات ذات CD8⁺ المُنخفضة ($P=0.008$). في التحليل متعدد المتغيرات، كانت CD8⁺ المُنخفضة أقوى عامل خطر مُستقل للنَّكَس (نسبة الخطر 3.12, $P=0.001$).

تصدرُ الخلايا CD8+ الاستجابة المناعية المضادة للورم. هذه الخلايا هي المدافِع الرئيسي ضد السرطان، ومهماً ثُرُّت المباشر على الخلايا السرطانية والقضاء عليها [20]. تكمُّن فعاليتها في علاج TNBC في عدَّة آليَّات رئيسيَّة. يتَّمَّ الدُّور الأساسي للخلايا CD8+ في التَّرْصد المناعي وقتل الخلايا التي تُظهِر بيتاداتٍ غير ذاتيَّة أو بيتاداتٍ ذاتيَّة مُعَدَّلة (أي، المستضدات الجديدة التي تعِزُّز عنها الخلايا السرطانية وتعرُّضها على سطحها بواسطة جُزيئات مُعَقِّد التَّوافقي النسيجي الرئيسي من الصنف الأول). تعرُّفُ الخلايا CD8+ على هذه المستضدات وترتبط بها وتتَّسَطُّ وتطُلُّ ترسانتها السامة للخلايا، المكوَّنة بشكل أساسِي من البريفورين (perforin)، الذي يُكُون مساماً في

غشاء الخلية المستهدفة، والغرانزيماز (granzymes)، وهي بروتيازات تدخل عبر هذه المسام وتحقّر شلال caspase، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج (apoptosis) [20]. إلى جانب القتل المباشر، تُفَرِّزُ الخلايا CD8+ المنشطة السيتوكينات بفعالية، وأبرزها إنترفيرون-غاما (IFN- γ). يعزّزُ IFN- γ التعبير عن جزيئات معقدة التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الأولى على الخلايا السرطانية المحيطة. هذا يجعلها أكثر وضوحاً للخلايا CD8+ الأخرى. يُحَقِّرُ IFN- γ تفعيل البالعات المقوية للالتهاب والقادرة على بلعمة خلايا الورم وإنتاج أنواع الأكسجين القاتعية. يمكن لـ IFN- γ أن يُثْبِتَ تكاثر بعض الخلايا السرطانية بشكلٍ مباشر، ويعزّزُ تثبيط تكون الأوعية الدموية، مما يُقلِّل من نمو الورم بشكل أكبر [21]. تُعدُّ الأهمية السريرية للخلايا الثانية CD8+ قوية للغاية ومحددة لـ TNBC. وقد أظهرت العديد من الدراسات أنَّ ارتفاع كثافة CD8+، يرتبط بشكلٍ كبير بتحسين معدلات البقاء في TNBC، وهو ارتباط لم يلاحظ في أنواع فرعية أخرى من سرطان الثدي. في دراسة Yazaki وأخرون عام 2023 [10] تم تحليل 125 مريضة مصابة بـ TNBC في المراحل المبكرة ولم يتلقن العلاج الكيميائي. ركز الباحثون على تقييم الواسمات الحيوية المناعية، بما في ذلك TILs، والبنى المقاوِية الثالثية (tertiary lymphoid structures) (TLS)، والتَّعبير عن بروتين PD-L1، وكثافة الخلايا CD8+ وCD20+. ارتبط ارتفاع كثافة الخلايا CD8+ بتحسين البقاء الخالي من المرض (نسبة الخطير 0.69)، بينما ارتبط وجود PD-L1 بتفاقم الإنذار (نسبة الخطير 4.33). بشكلٍ ملحوظ، حققت المريضات ذوات CD8+ (PD-L1/CD20+) أفضل نتائج، بينما كانت النتائج أسوأ في المجموعة ذات CD8+ (PD-L1 الإيجابية). خلصت الدراسة إلى أنَّ CD8+ وPD-L1 يُقدِّمان معلومات إنذارية إضافية تقوّي TILs في تقييم إنذار TNBC المبكر [10].

في دراستنا، كانت النتائج المتعلقة بـ CD20+ مميزة. فالمرضيات ذوات CD20+ المرتفعة كان لديهنَّ معدل بقية خالية من النكسي لمدة 3 سنوات يبلغ 80.9% مقابل 46.3% في ذوات CD20+ المنخفضة ($P=0.002$). في التحليل متعدد المتغيرات، كانت CD20+ المرتفعة عامل خطير مستقل (نسبة الخطير 2.67, $P=0.002$). في حين أنَّ الخلايا الثانية CD8+ هي المؤثر الرئيسي، إلا أنها لا تعمل بمفردها. تُبَرِّزُ مجموعة متزايدة من الأدلة الدُّور الحاسم ومتعدد الأوجه للخلايا البائية CD20+ في تنظيم واستدامة استجابة فعالة مضادة للورم. تاريخياً، تم التقليل من شأن الخلايا البائية في الأورام الصلبة، لكنَّها تُعدُّ الآن لاعباً محورياً، لا سيما في أنواع السرطان ذات التحريري المناعي مثل TNBC. يمتد دورها إلى ما هو أبعد من الدور التقليدي في إنذار الأضداد [22]. الخلايا البائية هي خلايا مُخصصة في عرض المستضد، تُشَفِّفُ الخلايا التغصنية في قدرتها على تنشيط الخلايا الثانية. داخل البيئة الدقيقة للورم، تستطيع الخلايا CD20+ استيعاب المستضادات المرتبطة بالورم، ومعالجتها، وتقديمها على جزيئات معقدة التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الثاني إلى الخلايا الثانية المساعدة CD4+. بدورها، تُقدِّمُ الخلايا CD4+ CD20+ المنشطة "دعماً" أساسياً لكلٍ من الخلايا CD8+، مؤهلاً إياها لأداء وظيفتها المفعولة الكاملة وتكوين الذكرة [23]. لعل أهم مساهمة للخلايا البائية في البيئة الدقيقة للورم هي دورها الأساسي في تكوين البنى المقاوِية الثالثية (TLS). هذه البنى هي تجمعات لمقاومة هاجرة تتطرُّفُ في موقع الالتهاب المُزمن، بما في ذلك الأورام. وهي، في جوهرها، عَدُّ لمقاومة مُصغرَة تتشَكَّلُ "in situ" [24].

يُعدُّ وجود TLS الناضجة، الغنية بالخلايا CD20+، علامَةً مميزةً لاستجابة مناعية محلية عالية التنظيم والفعالية. وقد أظهرت الدراسات أنَّ وفرة TLS عاملٌ تنبئُ قويٌّ في TNBC، بل تقوّقُ أحياناً على كثافة TILs العالية. وهذا يُشير إلى أنَّ كمية الخلايا المناعية ليست وحدها ما يحدُّ النتيجة السريرية، بل تنظيمها المكاني وقدرتها الوظيفية [24].

كشفت دراستنا أيضاً عن جانبٍ مُثيرٍ للاهتمام، وهو التَّفَاعُلُ بين مُكوناتِ TILs المختلفة. فقد قلل ارتفاع CD8+ و CD20+ معاً خطر النَّكَسِ بنسبة 68% (نسبة الخطِّر 0.32). تكمِّن القوَّةُ الصُّحُويَّةُ للاستجابة المناعيَّةِ المُضادَّةِ للورم في التَّأْزِيرِ بين مُكوناتها الخلوئيَّةِ المُختَلِفةِ. إنَّ ملاحظة ارتباطِ المُسْتَوِيَّاتِ العاليةِ من كُلِّ من الخلايا الثَّانِيَّةِ والبائِيَّةِ بنتائجِ أفضَلِ لِيُسَمِّيَ مصادفَةً، بل يعكسُ نظاماً مُسَقَّاً بدَفَّةٍ ويعزِّزُ بعضَهُ بعضاً. يُعدُّ التَّعاونُ بين الخلايا CD20+ CD4+ والخلايا CD4+ أمراً أساسياً. وكما ذُكرَ، تعملُ الخلايا البائِيَّةُ كخلايا مُقدِّمةٍ للمُسْتَضِدِ لتشييُّطِ الخلايا الثَّانِيَّةِ CD4+. في المُقابلِ، تُوفِّرُ الخلايا الثَّانِيَّةِ المُساعِدةُ CD4+ المُنشَّطةُ إشاراتٍ تحفيزيَّةً مُشتركةً مُهمَّةً والسيتوكيَّناتِ الضروريَّةِ لتمَكِّيرِ الخلايا البائِيَّةِ إلى خلايا بلازميَّةٍ مُغَرَّبةٍ للأضدادِ وخلايا ذَاكِرَةٍ بائِيَّةٍ طويِّلةِ العُمرِ. يُعدُّ هذا المحورُ محرك الاستجابة المناعيَّةِ التَّكَيِّفِيَّةِ داخلِ الورم وموَلِّداً للمناعةِ الخلوئيَّةِ والخلطيَّةِ [25].

يدعمُ مُحَورُ الخلايا CD4+/CD20+/الخلايا CD4+ استجابةُ الخلايا الثَّانِيَّةِ CD8+ بشكلٍ مباشر. لذلك، فإنَّ التَّسلُّلُ العالِيُّ المُترَازِمُ للخلايا البائِيَّةِ CD20+ والخلايا الثَّانِيَّةِ CD8+ يدلُّ على نظامٍ مناعيٍّ مُكَامِلٍ وقوِيٍّ: تساعدُ الخلايا البائِيَّةُ في تنظيمِ الاستجابةِ وتشييُّطِ الخلايا الثَّانِيَّةِ المُساعِدة، وتدعُمُ الخلايا الثَّانِيَّةِ المُساعِدةَ كُلَّاً من الخلايا البائِيَّةِ والخلايا الثَّانِيَّةِ السَّامَّةِ، بينما تُتفَعِّلُ الخلايا الثَّانِيَّةِ السَّامَّةِ عمليَّةَ القتلِ النَّهَايَةِ. هذه الاستجابةُ المُكَامِلَةُ أقوى وأكثرُ ديمومةً من استجابةُ الخلايا الثَّانِيَّةِ CD8+ بشكلٍ منفرد [22].

في دراسة Kuroda وأخرين 2021 [11]، تمَّ تحليلُ دورِ الخلايا البائِيَّةِ (CD20+) الموجودة ضمنَ TILs في TNBC وعلاقتها مع مجموعاتٍ فرعيةٍ من الخلايا الثَّانِيَّةِ. وجدت الدراسةُ أنَّ أعلى ارتباطٍ للخلايا CD20+ كان مع الخلايا CD4+، يليها الارتباطُ مع الخلايا CD8+ والخلايا CD4+/FOXP3+. كشف التحليلُ متعددُ المتغيراتِ أنَّ نسبةَ CD20+/FOXP3+ كانت العاملُ المُسْتَقلُ الوحيديُّ المؤثِّرُ في البقياُ الْخَالِيَّةِ من النَّكَسِ والبقياُ الْكَلِّيَّةِ. أظهرت النَّتائِجُ أنَّ المريضاتِ ذواتُ الأورامِ الغنيَّةُ بالخلايا CD4+، CD8+، و CD20+ كان لديهنَّ إندَازٌ جيِّدٌ، بينما سجَّلتِ المجموعةُ ذاتُ التَّسلُّلِ الصَّعِيفِ للخلايا CD20+/FOXP3+ إندَازاً سيِّئاً. خلصت الدراسةُ إلى أنَّ الخلايا البائِيَّةِ (CD20+) قد تُعزِّزُ الاستجابةَ المناعيَّةَ المُضادَّةَ للورمِ عبرِ دعمِ تكاثُرِ الخلايا CD4+ و CD8+، لكنَّها في الوقتِ نفسهِ ترتبطُ بالخلايا التنظيميَّةِ (Treg) (FOXP3+) المُشَبِّطةِ للمناعةِ، مما يُشيرُ إلى دورٍ مُزدوجٍ ومُتعارضٍ للخلايا البائِيَّةِ في TILs في تنظيمِ الاستجابةِ المناعيَّةِ في سرطانِ الثُّلَّا ثُلَّيِ السَّلْبِيِّ [11].

5- الاستنتاجات والتوصيات:

❖ الاستنتاجات:

تؤكِّدُ هذه الدراسةُ أنَّ الخلايا المُلغَوِيَّةَ المُتسلَّلةَ للورمِ (TILs) ليست مجرَّدَ واسمٍ ثانويٍّ، بل هي لاعبٌ مركزيٌّ في بيئَةِ الورمِ المناعيَّةِ، وفهمُها قد يفتحُ البابَ لعصرٍ جديِّدٍ من العلاجاتِ المُخَصَّصةِ في سرطانِ الثُّلَّا ثُلَّيِ السَّلْبِيِّ. يبدو أنَّ الإندَازَ الإيجابيَّ المُرْتَبِطَ بارتفاعِ مُسْتَوِيَّاتِ TILs ليس نتِيجةً لاستجابةِ التَّهابِيَّةِ عامَّةً وغَيْرِ نوعيَّةٍ، بل هو نتِيجةً مُباشرةً لهجمةِ مناعيَّةِ مُضادَّةٍ للورمِ عاليَّةِ التنظيمِ والوظيفةِ والتَّكَيِّفِ. تُدارُ هذه الاستجابةُ من قِبَلِ مجموعةٍ مُحدَّدةٍ من العناصرِ الخلوئيَّةِ، وبشكلٍ رئيسيِّ الخلايا المُلغَوِيَّةَ الثَّانِيَّةِ والبائِيَّةِ، والتي تخترُطُ في تَقَاعِلٍ مُتَطَوِّرٍ لتحديدِ الخلايا الخبيثةِ والقضاءِ عليها. وتعتمُدُ فعاليَّةُ هذه الاستجابةِ على وجودِ تسلُّلٍ مناعيٍّ مُتنوِّعٍ ووظيفيٍّ قادرٍ على شُنَّ هجومٍ مُسْتَمرٍ على الورمِ.

تُمثل TILs، وخاصة الخلايا التائية السامة للخلايا (CD8⁺) والخلايا البائنة (CD20⁺)، مؤشرات إنذارية مستقلة لتحسين البقاء الخالي من التكيس في سرطان الثدي الثلاثي السلبي بمرحلة المبكرة، مما يدعم دور المناعة المضادة للورم في تحديد مآل المرض.

ارتباط الارتفاع المشترك في مستويات CD8⁺ و CD20⁺ بانخفاض خطر التكيس بنسبة 68%， مما يشير إلى وجود تأثير تاري بين هذين النوعين من الخلايا المناعية في مكافحة الورم، ويفتح آفاقاً جديدةً لهم آليات الاستجابة المناعية في TNBC.

❖ التوصيات:

يقترح إدراج تقييم TILs ضمن البروتوكولات التشخيصية المعيارية لمريضات سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC) بمرحلة المبكرة، مع تحديد نقاط قطع واضحة (مثل: ≤ 30% لكثافة TILs السنوية). يجب أن يجرى هذا التقييم على عينات الخزعة الأولية أو خزعات الاستئصال قبل العلاج الكيميائي ويندرج في التقارير المرضية كعامل إنذاري مستقل. تشمل الآفاق المستقبلية لهذه الدراسة تطوير نماذج تنبؤية تدمج TILs ومكوناتها مع العوامل السريرية المرضية التقليدية (الحجم، العقد، الدرجة).

References:

- [1] Global Cancer Observatory, "Syria cancer profile," World Health Organization, 2022.
- [2] S. Łukasiewicz, M. Czeczelewski, 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. Shimoji, 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. Pruneri, 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. Pruneri, 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. Bräse, 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. Pruneri, 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. McNeil, “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.