Iranian Journal of Breast Diseases. 2024; 17(3): 55-81

Review Article

Liquid Biopsy and its significance on the Early Detection of Breast Cancer

Farkhonde Hasannejad[1], Ahmad Fazilat[1*], Keivan Majidzadeh-A[1]

[1]Department of Genetics, Breast Cancer Research Center, ACECR, Motamed Cancer Institute, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Liquid biopsy is a novel diagnostic tool that investigates biological biomarkers within the blood and other body liquids in order to provide information about the genetics of the tumor and its treatment response. The current review study aimed to highlight the role of liquid biopsy in breast cancer and precision medicine.

Methods: In the current review study, we attempted to evaluate the recent innovations in breast cancer diagnosis by investigating liquid biopsy biomarkers in related databases, including Scopus, Web of Science, PubMed, and Google Scholar, from 2018 to 2024.

Results: The assessment of the published articles in this field revealed that the applications of biomarkers in liquid biopsy have a significant role in personalized medicines, highlighting their reliability for use in personalized medicine.

Conclusion: The liquid biopsy biomarkers seem to be a promising approach in breast cancer early detection and remarkable reduction of mortality caused by this disease in the near future.

Keywords: Breast cancer, Early detection, Liquid biopsy, Precision medicine, Screening

Received: 2024/03/22
Accepted: 2024/07/26

[*]**Corresponding Author:**
ahmadfazilat87@gmail.com

Ethics Approval:
Not Applicable

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

Copyright © 2024 Hasannejad et al. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Introduction

Cancer is the main threat to public health all across the globe; therefore, if it is diagnosed, monitored, and treated in the early stages, the chance of survival will significantly increase (1,2). Currently, approximately 50% of cancers are diagnosed at advanced stages. According to statistics, recent advances in early cancer detection have improved the survival chances of patients; nonetheless, there is a critical need for more development and innovation in early cancer detection approaches (3). In recent decades, the analysis of molecular mechanisms involved in cancer through liquid biopsy has attracted great attention. Liquid biopsy today is referred to as a noninvasive method to detect and monitor a tumor or treatment response. Generally, the analysis of liquid biopsy biomarkers, such as circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor RNA (ctRNA), long non-coding RNAs (lncRNAs), messenger RNA (messenger RNA), microRNA (miRNA), platelets, tumor-derived extracellular vesicles, and proteins make it possible to detect cancer incidences in earlier stages (4). This review study sought to discuss about different types of liquid biopsy biomarkers as emerging diagnostic tools for early detection of breast cancer.

Materials and Methods

In the current systematic review study, we explored the latest innovations and developments in the field of early and advanced diagnosis and personalized medicine related to breast cancer by searching and reviewing data related to liquid biopsy and early detection biomarkers of breast cancer using keywords, including Liquid biopsy biomarkers, early detection, precision medicine, and breast cancer published incredible and well-known databases of International sources, such as Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar from 2018 to 2024.

Results

In this study, a total of 10,555 articles were identified in the aforementioned databases. Following that, they went under the screening process, and finally, 58 articles were selected for final review; other articles were excluded for such reasons as duplicates, and articles whose titles and abstracts did not meet the eligibility criteria were excluded from the review. The obtained results regarding the review of studies demonstrated that the use of biomarkers in liquid biopsy, such as biomarkers based on cfDNA, ctDNA, CTCs, miRNA, lncRNA, platelets, mRNA, and proteins, has a prominent role in precision medicine and early diagnosis of breast cancer, as well as other cancers. Numerous studied biomarkers have also obtained valid international approvals. Table 1 summarizes the results of research related to the use of noninvasive biomarkers in liquid biopsies for early diagnosis of breast cancer.

The study findings pointed out that the changes and modified regulation/expression of markers identified in the liquid biopsy can be used to develop predictive models to determine the efficiency of targeted treatments and predict breast cancer recurrence in specific areas of metastasis. The findings demonstrated that changes in the regulation and expression of liquid biopsy markers can be used to develop predictive models. These models can determine the efficacy of targeted treatments and predict breast cancer recurrence in specific metastatic sites.

Table 1: Summary of Research on Noninvasive Biomarkers in Liquid Biopsies for Early Breast Cancer Diagnosis

Type of Biomarker	Authors	Biomarker	Sensitivity	specificity
Ribonucleic acids	Diansyah et al. 2021	miR-21	92.3	81.2
	Canatan et al. 2021	Delta181CTmir155 Delta181CTmir125a	83.3 83.3	82.4 64.7
	Yu et al. 2022 (Biomarker panel)	hsa_circ_0000091, hsa_circ_0067772, and hsa_ circ_0000512	97	90
cfDNA	Liu et al. 2021	cfDNA methylation score	93	73.5
	Elhelaly et al. 2022	ccfDNA	67	90
CTC	Stergiopoulou et al. 2023	CTCs	NR	NR
Extracellular vesicles	Wang et al. 2020	EV (miR-1910-3p)	96	NR
Proteins	Alharthi et al. 2023	Protein (ECM-1)	NR	NR

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

Discussion

As evidenced by the results of this study, the changes and modified regulation/expression of markers identified in the liquid biopsy can be used to develop predictive models to determine the efficiency of targeted treatments and predict breast cancer recurrence in specific areas of metastasis. The use of liquid biopsy for early detection of cancer is currently performed mainly by genetic tests of tumor-derived biomarkers, such as cfDNA in the bloodstream. Nonetheless, the latest liquid biopsy techniques have remained to gain the complete ability to detect cancer in early stages. However, the existing alternative methods can provide more comprehensive identification of non-tumor signals detectable in the early stages of breast cancer. The combination of an ultra-sensitive test with a special orthogonal test (a combination of tests based on different fundamental phenomena) can be used as a second and complementary test. This will create an efficient approach that is capable of detecting tumors in the early stages with high sensitivity and specificity (5).

Conclusion

Although there are many limitations and challenges in liquid biopsy applications in cancer early detection, many clinical trials have investigated the use of liquid biopsy in the context of early diagnosis and neoadjuvant treatment of breast cancer patients. Nevertheless, despite the efforts of the scientific community, most liquid biopsy tests still lack clinical evidence and validity; accordingly, their use for research purposes is limited. Therefore, more clinical trials comparing the use of liquid biopsy with gold standards are still needed to confirm and evaluate its benefits in clinical applications.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
3. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, et al. Early detection of cancer. Science. 2022;375(6586):eaay9040.
4. Chen D, Xu T, Wang S, Chang H, Yu T, Zhu Y, Chen J. Liquid biopsy applications in the clinic. Molecular Diagnosis & Therapy. 2020;24:125-32.
5. Gerratana L, Davis AA, Polano M, Zhang Q, Shah AN, Lin C, et al. Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools. European Journal of Cancer. 2021;143:147-57.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۴۰۳؛۱۷(۳): ۵۵-۸۱

مقاله مروری

بیوپسی مایع و اهمیت آن در تشخیص زودهنگام سرطان پستان

فرخنده حسن‌نژاد[۱]، احمد فضیلت[۱*]، کیوان مجیدزاده[۱]

[۱]دپارتمان ژنتیک، پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: غربالگری و تشخیص زودهنگام سرطان پستان سبب کاهش مرگ‌ومیر و بهبود کیفیت زندگی می‌گردد. در عین حال روش‌های مرسوم غربالگری همچون ماموگرافی می‌توانند نتایج مثبت کاذب و هزینه برای بیمار به همراه داشته باشند. بیوپسی مایع یک ابزار تشخیصی نوظهور است که نشانگرهای زیستی را در خون و سایر مایعات بدن تجزیه و تحلیل می‌کند تا اطلاعاتی در مورد ژنتیک تومور و پاسخ به درمان ارائه دهد. بیوپسی مایع را می‌توان به‌عنوان نمونه‌برداری از اجزای سلول‌های تومور که از تومور و/یا رسوبات متاستاتیک در خون، ادرار، مدفوع، بزاق و سایر مواد بیولوژیکی آزاد می‌شوند، تعریف کرد. چنین اجزایی شامل سلول‌های تومور در گردش (CTCs)، DNA تومور در گردش (ctDNA) یا RNA تومور در گردش (ctRNA)، پلاکت‌ها و اگزوزوم‌ها هستند. لذا هدف از این مطالعه مروری، نشان دادن نقش بیوپسی مایع در تشخیص زودهنگام سرطان پستان و پزشکی شخصی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مروری سیستماتیک، از طریق جست‌وجو و بررسی داده‌های مرتبط با بیوپسی مایع و بیومارکرهای تشخیص زودهنگام سرطان پستان منتشر شده در پایگاه‌های داده معتبر بین‌المللی نظیر Scopus، PubMed، Web of Science و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۴ تلاش شده تا جدیدترین نوآوری‌ها و پیشرفت‌های حوزه تشخیص و پزشکی شخصی بررسی گردد.

یافته‌ها: با بررسی مطالعات و مقالات منتشر شده در این زمینه مشخص شد که امروزه کاربرد بیومارکرهای موجود در بیوپسی مایع، نقش پررنگی در پزشکی دقیق و تشخیص زودهنگام سرطان پستان و دیگر سرطان‌ها ایفاء می‌کنند و بسیاری از آن‌ها تأییدیه‌های معتبر بین‌المللی نظیر FDA را نیز کسب کرده‌اند. از بیوپسی مایع و بیومارکرهای موجود در آن‌ها می‌توان با توجه به ارتباط آن‌ها با فنوتیپ‌های سرطان پستان در پزشکی شخصی استفاده کرد.

نتیجه‌گیری: بیوپسی مایع پتانسیل تشخیص سرطان در مراحل اولیه، نظارت بر پیشرفت و عود تومور، و پیش‌بینی پاسخ بیمار به درمان را فراهم می‌کند. چندین مطالعه کاربرد بالینی آن را در غربالگری و تشخیص سرطان پستان در بیماران نشان داده‌اند و به‌طورکلی، بیومارکرهای موجود در بیوپسی مایع نویدبخش تشخیص زودهنگام سرطان پستان و کاهش قابل توجه مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان در آینده‌ای نزدیک خواهند بود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیوپسی مایع، تشخیص زودهنگام، پزشکی دقیق، غربالگری

تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۰۱/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۵

* نویسنده مسئول:
ahmadfazilat87@gmail.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

مقدمه

از آنجا که سرطان، تهدید اصلی سلامت عمومی در کل جهان به شمار می‌رود، و در سال ۲۰۲۰، ده میلیون نفر به خاطر این بیماری جان خود را از دست دادند (۱، ۶). این بیماری دومین عامل اصلی مرگ در جهان می‌باشد که در اثر آن از هر شش نفر یک نفر جان خود را از دست می‌دهد (۲). اگر سرطان در مرحله اولیه تشخیص، ردیابی و درمان شود، شانس بقاء تقریباً برای انواع این بیماری، به‌طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد. نرخ سن ابتلاء[1] به سرطان در کشورهای با درآمد پایین و متوسط[2] در میان افراد با سن کمتر از نرخ ابتلاء در کشورهای با درآمد بالا[3] (HICs) گزارش شده است. با این حال، مرگ‌ومیر کل سرطان در کشورهای کم درآمد به‌ویژه برای افراد زیر ۶۵ سال سن، به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است (۷، ۸). علاوه بر این، بار سرطان در کشورهایی با درآمد کمتر به دلیل ساختار بهداشتی ضعیف و زیرساخت اقتصادی ناپایدار و همچنین فقدان آمارهای قابل‌اطمینان در حوزه سرطان و سیستم‌های گزارش‌دهی فشار افزوده‌ای را وارد می‌آورد. با این حال، نرخ زنده‌مانی سرطان[4] در HICs به لطف تشخیص زودرس و درمان‌های پیشرفته‌تر به‌طور مداوم بهبودیافته است (۹). به همین دلیل، استراتژی‌های کنترل مؤثر سرطان می‌تواند موجب افزایش شانس بقاء بیماران، تسریع روند درمان و کاهش هزینه‌های مرتبط با آن گردد. در حال حاضر تقریباً ۵۰ درصد سرطان‌ها در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند. اگرچه بر طبق آمار، پیشرفت‌های اخیر در تشخیص زودهنگام سرطان، شانس بقای مبتلایان را ارتقاء داده است، اما توسعه و نوآوری‌های بیشتری در روش‌های تشخیص زودهنگام سرطان نیاز است (۳). البته این موضوع به‌سرعت در حال تکامل است که این نیز به دلیل پیشرفت‌ها در درک بیولوژیک و افزایش سرعت پیشرفت تکنولوژی می‌باشد. تشخیص زودهنگام سرطان با چالش‌هایی همراه است که باید به‌درستی شناخته شده و حل گردد. اطلاع از افرادی که در معرض سرطان در حال پیشرفت هستند برای مدیریت درمان آن‌ها بسیار حیاتی است. همچنین بیولوژی و روند پیشروی سرطان بایستی روشن شود تا بتوانیم پیامدهای موردنیاز جهت درمان را مشخص کنیم.

در دهه‌های اخیر، تجزیه‌وتحلیل اثرات مولکولی مرتبط با سرطان در بیوپسی مایع[5] توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است. بیوپسی‌های مایع قادر هستند طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های بیومولکولی وضعیت بیماری را شناسایی کنند و برآورد می‌شود که کاربرد آن‌ها تا سال ۲۰۳۰ در مقایسه با دیگر بیوپسی‌های مرسوم حدود ۱۶٪ افزایش پیدا کند (۱۰). هرچند بسیاری از بیوپسی‌های مایع که به‌منظور شناسایی زودهنگام[6] سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند، هنوز از حساسیت[7] کافی برای تشخیص سرطان در مراحل ابتدایی برخوردار نیستند (۱۱). به‌عنوان مثال، بیومارکرهای ژنتیکی منتج شده از تومور در مراحل اولیه سرطان، همیشه به داخل جریان خون وارد نمی‌شوند، و حتی با ریخته شدن در خون، غلظت آن‌ها بسیار ناچیز می‌باشد (۱۲). ازاین‌رو، برای تشخیص زودهنگام و بهینه‌تر در سرطان، فناوری‌های پیشرفته‌تر مرتبط با داده‌های غیرتوموری و همچنین سیگنال‌های دریافت شده از تومور موردنیاز است (۳).

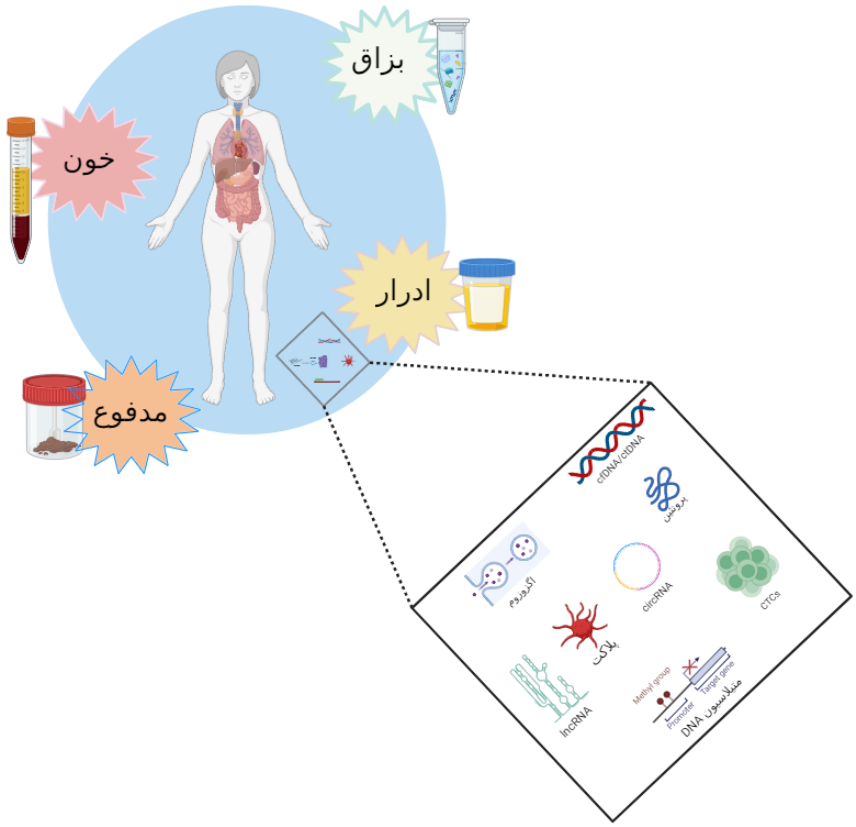
بیوپسی‌های مایع از پتانسیل تعیین نوع درمان موردنیاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌طور غیرتهاجمی[8] برخوردار می‌باشد (۱۲). به‌طورکلی آنالیز مارکرهای موجود در این بیوپسی‌ها از قبیل سلول‌های تومور در حال گردش[9] (CTCs)، DNA تومور داخل جریان در گردش[10] (ctDNA)، RNA تومور داخل جریان در گردش[11] (ctRNA)، RNAهای غیر کدکننده طویل[12] (lncRNAs)، RNA پیام‌رسان[13]، miRNA[14]، پلاکت‌ها[15]، وزیکول‌های خارج سلولی[16] مشتق شده از تومور و نیز پروتئین‌ها این امر را میسر می‌کند (۴، ۱۳، ۱۴). این بیومارکرها از تومور ابتدایی و یا اثرات

[1] Incidence rate
[2] Low- and middle-income countries (LMICs)
[3] High income countries (HICs)
[4] Cancer survival rate

[5] Liquid biopsy
[6] Early detection
[7] Sensitivity
[8] Non-invasive
[9] Circulating tumor cells
[10] Circulating tumor DNA
[11] Circulating tumor RNA
[12] Long non-coding RNAs
[13] Messenger RNA (mRNA)
[14] micro-RNA
[15] Platelets
[16] Extracellular vesicles

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

متاستاتیک رها شده در بیوپسی‌های مایع نظیر ادرار، سرم خون، بزاق و دیگر نمونه‌های بیولوژیکی ریخته می‌شوند (تصویر ۱). این بیومارکرهای توموری اختصاصی می‌باشند و امکان تفکیک دقیق افراد سالم و بیماران سرطانی را میسر می‌سازند. بعلاوه، بیوپسی‌های مایع، مزایای مختلفی ازجمله دسترسی ساده‌تر و کم تهاجم‌تر با درد کمتر را در مقایسه با دیگر بیوپسی‌های رایج دارا می‌باشند (۱۵، ۱۶). در این مطالعه مروری تلاش شده است تا به‌طور جامع به بررسی بیوپسی‌های مایع و انواع بیومارکرهای موجود در آن‌ها به‌عنوان عوامل نشانگرهای تشخیصی نوظهور جهت شناسایی زودهنگام سرطان پستان پرداخته شود.



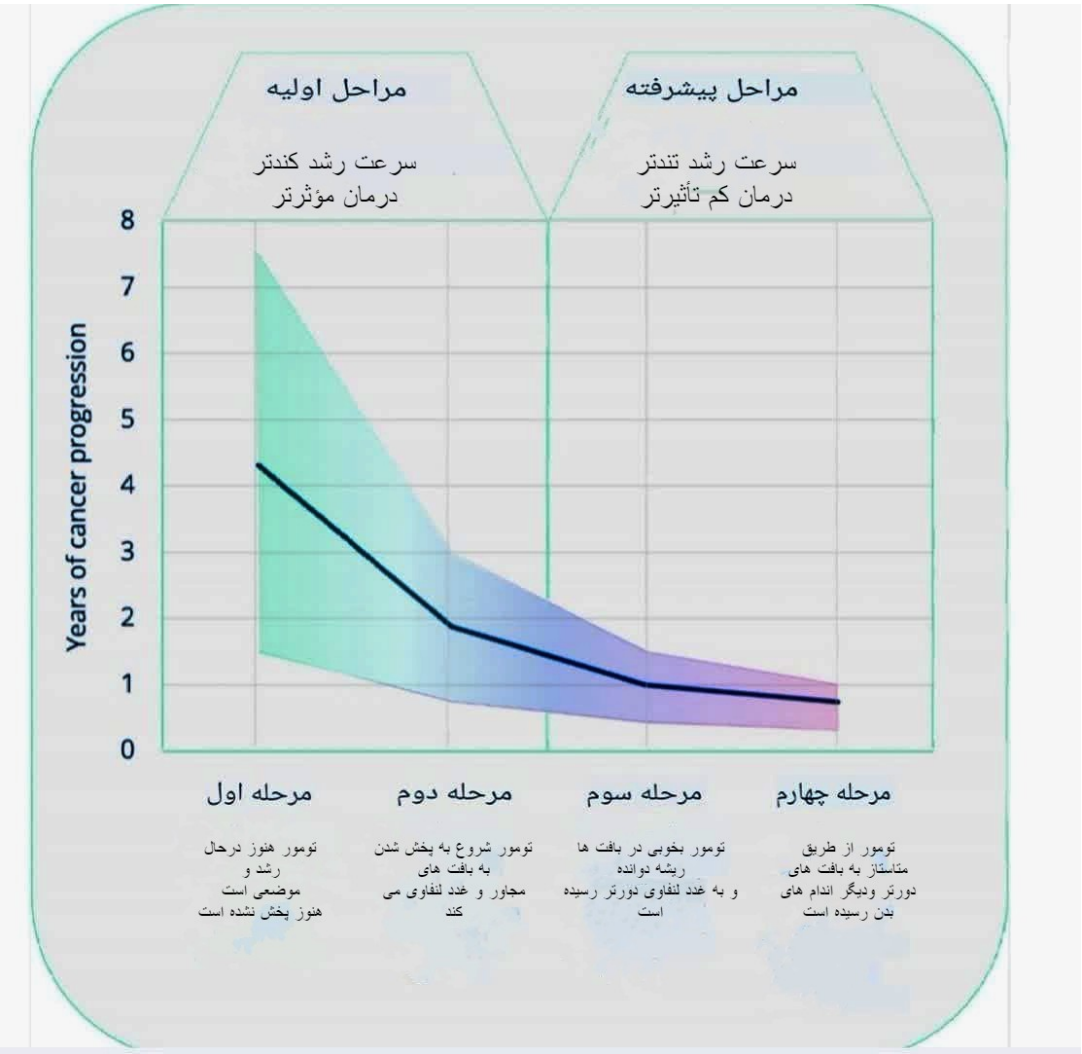
تصویر ۱: مایعات مختلف بدن و بیومارکرهای موجود در آن‌ها

اکثر سرطان‌ها را می‌توان بر اساس مراحل پیشرفت بیماری، تحت عنوان مراحل[1] صفر، یک، دو، سه و چهار طبقه‌بندی کرد، معیاری که میزان گسترش آن را در اندام‌های اولیه و فراتر از آن تعیین می‌کند: مرحله[2] صفر (in situ)، به‌عنوان نقطه شروع بروز سرطان است. به‌طورکلی، مراحل صفر تا دو به‌عنوان سرطان موضعی[3] شناخته می‌شوند که در برگیرنده ناحیه توموری بدون هیچ نشانه‌ای از شروع گسترش باشد. در مراحل دو و سه سرطان منطقه‌ای[4] اتفاق می‌افتد که بیانگر گسترش سرطان به نواحی نزدیک، اندام‌ها، بافت و یا غدد لنفاوی می‌باشد. سرطان فاصله‌دار و دور[5] نیز مرحله چهار سرطان است که اغلب به‌عنوان سرطان متاستاتیک و مربوط به سرطانی است که به سایر نواحی بدن گسترش می‌یابد. تصویر ۲ نمایانگر مراحل مختلف در سرطان پستان و وضعیت آن در هر مرحله می‌باشد. تشخیص زودهنگام‌تر سرطان موجب نجات جان افراد مبتلا و همچنین کاهش هزینه‌های درمان خواهد شد (۱۰). در حال حاضر تست‌های کلینیکی اخیر فاقد حساسیت و ویژگی[6] لازم در مراحل اولیه سرطان می‌باشند (۱۷). به بیان دیگر بسیاری از سرطان‌ها در مراحل اولیه بدون نشانه[7] می‌باشند (۱۸).

[1] Stages
[2] Stage
[3] Localized
[4] Regional
[5] Distant
[6] Specificity
[7] Asymptomatic

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

تشخیص سرطان پستان در مراحل اولیه می‌تواند میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان را در درازمدت به میزان قابل‌توجهی کاهش دهد. میزان بروز و مرگ‌ومیر برای سرطان پستان زنان بسیار بیشتر از سایر سرطان‌ها است . اگرچه میزان بروز سرطان پستان روبه افزایش است، اما به دلیل تشخیص زودهنگام و درمان‌های بهتر، میزان مرگ‌ومیر به‌طور پیوسته کاهش یافته است(۱۹). تشخیص زودهنگام سرطان پستان اغلب منجر به نتایج بهتری می‌شود. بر اساس شاخص‌های ملی کنترل سرطان استرالیا، بقای نسبی برای زنانی که در مراحل اولیه سرطان پستان تشخیص داده شده‌اند، بسیار بیشتر از آن‌هایی است که سرطان‌های پیشرفته پستان دارند. بقا برای سرطان پستان در مراحل اولیه (مرحله ۱) در ۱، ۳ و ۵ سال پس از تشخیص منجر به بقا در ۱۰۰٪ افراد خواهد شد. با این حال، نتایج نشان می‌دهد که بقا برای سرطان پستان متاستاتیک (مرحله ۴) به ۶۹٪ در ۱ سال، ۴۷٪ در ۳ سال، و ۳۲٪ در ۵ سال پس از تشخیص کاهش یافته است (۲۰). بنابراین، تشخیص سرطان پستان در مراحل اولیه نقش اساسی در کاهش مرگ‌ومیر دارد. مهم‌ترین نکته برای بهترین پیش‌آگهی، شناسایی سلول‌های سرطانی در مراحل اولیه است. محققان بسیاری از رویکردهای تشخیصی پستان، ازجمله ماموگرافی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری، توموگرافی گسیل پوزیترون و بیوپسی را مورد مطالعه قرار داده‌اند. با این حال، این تکنیک‌ها دارای محدودیت‌هایی مانند گران بودن، زمان‌بر بودن و مناسب نبودن برای خانم‌های جوان هستند. در سال‌های اخیر، محققان توجه خود را به توسعه نشانگرهای زیستی برای تشخیص سرطان پستان معطوف کرده‌اند(۲۱).



تصویر ۲: وضعیت سرطان پستان در مراحل مختلف پیشرفت بیماری (۱۰)

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

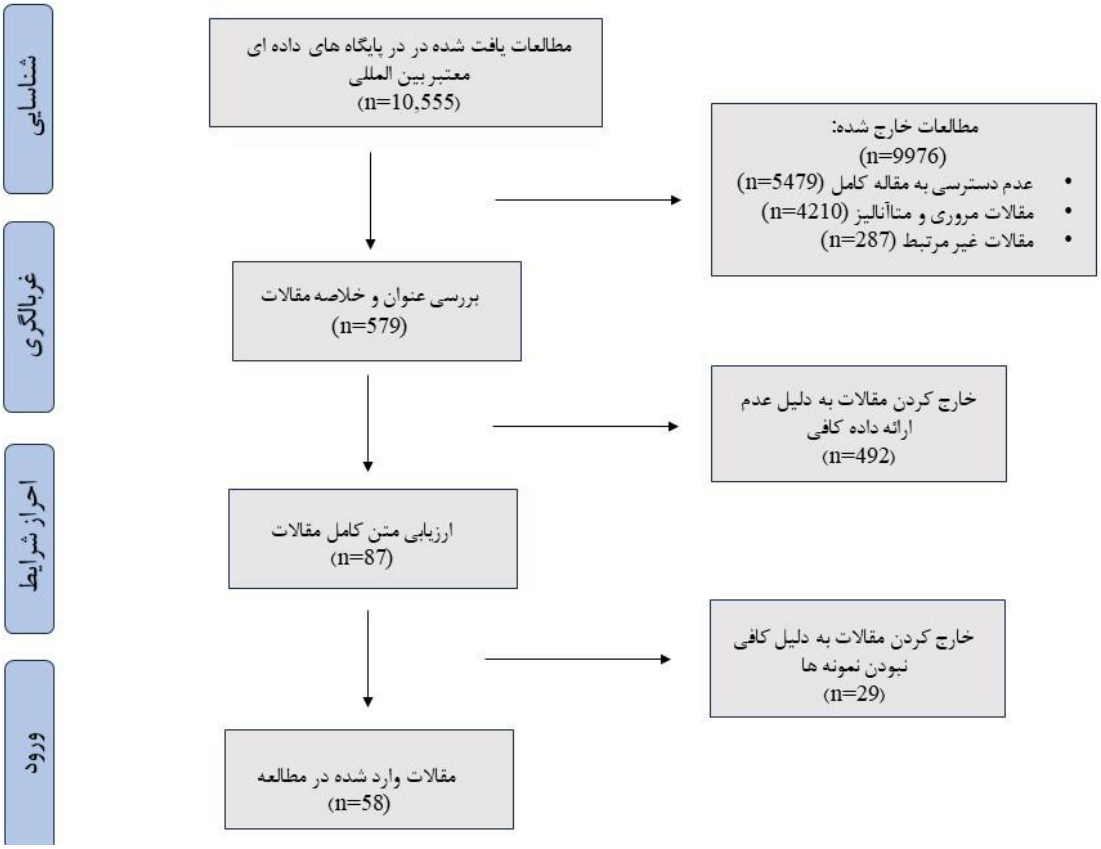
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری سیستماتیک، از طریق جست‌وجو و بررسی داده‌های مرتبط با بیوپسی مایع و بیومارکرهای تشخیص زودهنگام سرطان پستان با استفاده از کلیدواژه‌هایی نظیر Liquid biopsy biomarkers, early detection, precision medicine, breast cancer منتشر شده در پایگاه‌های داده معتبر بین‌المللی نظیر Scopus، PubMed، Web of Science و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۴ و مطابق با موارد ۲۷ گانه PRISMA Checklist تلاش شده تا جدیدترین نوآوری‌ها و رویکردهای حوزه تشخیص و پزشکی شخصی بررسی گردد.

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع، ۱۰۵۵۵ مقاله در پایگاه‌های اطلاعاتی فوق‌الذکر شناسایی شدند. با این حال، ۵۸ مقاله به‌طور سیستماتیک برای بررسی نهایی انتخاب شدند و سایر مقالات به دلایلی همچون موارد تکراری و مقالاتی که عنوان و چکیده آن‌ها معیارهای واجد شرایط بودن را نداشتند، حذف شدند (تصویر ۳).



تصویر ۳: فلوچارت مقالات استفاده شده در مطالعه و فرآیند غربال و گزینش آن‌ها

با بررسی سیستماتیک مطالعات و مقالات منتشر شده در این زمینه مشخص شد که امروزه کاربرد بیومارکرهای موجود در بیوپسی مایع، نقش پررنگی در پزشکی دقیق و تشخیص زودهنگام سرطان پستان و دیگر سرطان‌ها ایفاء می‌کنند و بسیاری از آن‌ها تأییدیه‌های معتبر بین‌المللی نظیر را نیز کسب کرده‌اند. از بیوپسی مایع و بیومارکرهای موجود در آن‌ها می‌توان با توجه به ارتباط آن‌ها با فنوتیپ‌های سرطان پستان در پزشکی شخصی استفاده کرد. در جدول ۱ برخی از بیومارکرهای بالقوه و ویژگی‌های آن‌ها به اختصار بیان شده است. از بیومارکرهای بیوپسی مایع به‌ویژه خون می‌توان برای تعیین استیج یا میزان پیشرفت بیماری سرطان پستان، نوع سابتایپ یا زیرگروه این سرطان و نحوه واکنش بیماری به درمان جهت تعیین درمان کارآمد و مؤثر در پزشکی شخصی استفاده کرد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

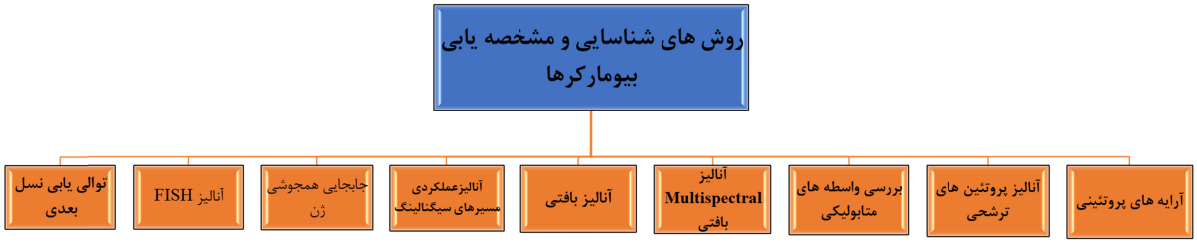
کاربرد بیوپسی‌های مایع در تشخیص زودهنگام سرطان پستان

در تشخیص سرطان پستان ماموگرافی به‌عنوان یک استاندارد طلایی برای غربالگری در بررسی بالینی به شمار می‌رود (۲۲). هرچند مطالعات متعددی به‌منظور توسعه روش‌های غیرتهاجمی تشخیص زودهنگام سرطان پستان انجام شده است (۲۳). بیومارکرهای مبتنی بر cfDNA، ctDNA، CTCs، miRNA، lncRNAs، پلاکت‌ها، mRNA و پروتئین‌ها پیش از این مطرح شده‌اند که آن‌ها را می‌توان از خون (سرم و-پلاسما)، ادرار و بزاق به دست آورد (۲۴). روش‌های مختلفی نیز جهت شناسایی آن‌ها معرفی شده‌اند که در تصویر ۴ نشان داده شده است. در جدول ۱ خلاصه‌ای از نتایج پژوهش‌های مرتبط با استفاده از بیومارکرهای غیرتهاجمی در بیوپسی‌های مایع جهت تشخیص اولیه سرطان پستان آورده شده است. (جدول ۱).

جدول ۱: بیومارکرهای غیرتهاجمی بالقوه با استفاده از بیوپسی مایع در سرطان پستان

NGS: next-generation sequencing; BLI: biolayer interferometry; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; NTA: nanoparticle tracking analysis; NMR: nuclear magnetic resonance; GCMS: Gas chromatography–mass spectrometry.

رفرنس	روش شناسایی	بیومارکر	مرحله بیماری	تعداد	نمونه	مطالعه/ سال
(۲۵)	NGS و PCR	ctDNA	I-III	۵۴	پلاسما	Cohen et al., 2018
(۲۶)	RT-qPCR	miRNA	در مرحله زودرس	۶۹	ادرار	Hirschfeld et al., 2020
(۲۷)	Metacell/qPCR	CTCs	در مرحله زودرس و پیشرفته بیماری	۲۰	خون	Jakabova et al., 2021
(۲۸، ۲۹)	RT-qPCR	lncRNA	I-IV	۵۰	سرم	Zhong et al., 2020
(۳۰)	BLI/ELISA/NTA/CellSearch System	CTCsاگزوزوم/	-	۲۰	پلاسما/ ادرار	Chanteloup et al., 2020
(۳۱)	NMR Spectroscopy	متابولیت‌های مدفوع	در مرحله زودرس	۸	مدفوع	Zidi et al., 2021
(۳۲)	CellSearch System®	CTCs و PD-L1پلاکت‌های	پیشرفت بیماری	۱۲۴	خون و پلاکت	Darga et al., 2021
(۳۳)	آنالیزهای بیوشیمیایی	پروتئین	I-IV	۹۱	بزاق	López-Jornet et al., 2021
(۳۴)	GCMS*	VOCs	I-II	۱۱۰	ادرار	Kure et al., 2021



تصویر ۴: انواع روش‌های مرتبط با شناسایی بیومارکرها

برخی از مطالعات DNAهای آزاد موجود در گردش خون (cfDNA) را بر اساس آنالیزهای آسیب DNA و تغییرات متیلاسیون DNA به‌عنوان بیومارکر جهت تشخیص زودهنگام سرطان پستان تعیین کرده‌اند. در مطالعه‌ای، شاخص یکپارچگی DNA در پلاسما در بیماران سرطانی به دست آمد که آسیب DNA در این بیماران به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از افراد مبتلا به عوارض خوش‌خیم پستان بود که ارتباط آن با سنجش پیشرفت سرطان نیز مشخص شد (۳۵). در مطالعه‌ای دیگر، ارزیابی وضعیت متیلاسیون پروموتر EGFR و PPM1E (که به‌عنوان

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

عوامل مؤثر در پیشرفت سرطان و تومورزایی شناخته می‌شوند) از طریق توالی یابی بیسولفید Next Generation برای اولین بار انجام شد. هم‌راستا با آنچه به‌عنوان هایپرمتیلاسیون و سرطان شناخته می‌شود، سطح بالاتری از متیلاسیون در بیماران سرطانی در مقایسه با افراد سالم مشاهده شده است (۳۶).

DNAهای در حال گردش با منشأ توموری (ctDNA) را می‌توان به‌عنوان بیومارکر بالقوه در بیوپسی‌های مایع جهت شناسایی جهش‌های ژنی خاص در سرطان پستان در نظر گرفت. کوهن و همکاران، تست خون پان-کنسر CancerSEEK طراحی شده جهت تشخیص هشت نوع سرطان ازجمله سرطان پستان را از طریق بررسی جهش در ۱۶ ژن ctDNA (شامل TP53، NRAS، CTNNB1، PIK3CA، KPAS، APC و PTEN) مورد استفاده قرار دادند. آن‌ها حساسیت ۳۳٪ و ویژگی ۹۹٪ را برای شناسایی پلاسما در سرطان پستان به دست آوردند (۳۷). همچنین در پژوهشی جهش‌های ژن PIK3CA در پلاسمای بیماران سرطان پستان ارزیابی شد. ژن PIK3CA یک انکوژن[1] می‌باشد که با تناوب زیادی دچار جهش شده و تقریباً در ۳۰٪ موارد سرطان پستان وجود دارد. در این مطالعه حساسیت ۹۳/۳٪ و ویژگی ۱۰۰٪ مشخص گردید (۳۸).

شناسایی سلول‌های توموری آزاد در گردش خون[2] (CTCs) به‌عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی جهت تشخیص زودهنگام سرطان پستان نتایج امیدبخشی را نشان داده است. کروپس و همکاران یک روش تشخیص سریع و کاملاً حساس را برای تشخیص CTCs طراحی کرده‌اند که امکان تفکیک بین بیماران سرطان پستان و افراد سالم را از طریق آنالیز پلاسما میسر می‌سازد (۳۹).

امروزه تعیین سطح مولکولی miRNA رویکردی دیگر برای شناسایی بیومارکرهای کم مهاجم را برای تشخیص زودهنگام سرطان پستان به شمار می‌رود. در پژوهش ارزیابی سطح بیان miRNA در سرم بیماران سرطان پستان و مقایسه آن با افراد سالم، مجموع پنج miRNA (miR-1246, miR-1307-3p, miR-4634, miR-6861-5p, miR-6875-5p) آزموده شد که سرطان را با حساسیت ۹۷/۳٪ و ویژگی ۸۹/۹٪ و دقت ۸۹/۷٪ تشخیص و مراحل ابتدایی آن را با حساسیت ۹۸٪ (in-situ) نشان می‌داد (۴۰). Erbes و همکاران نیز برای نخستین بار سطح بیان miRNAهای در حال گردش در خون و ادرار بیماران سرطان پستان را بررسی کردند که به شناسایی افراد دارای سرطان ناحیه‌ای پستان منجر شد (۴۱). این مطالعه همچنین اعتبار آنالیزهایی را تأیید می‌کند که در آن‌ها از نمونه‌های ادرار استفاده می‌شود. از طرف دیگر، بیان چهار ct-miRNA تغییریافته یعنی (miR-424, miR-423, miR-660, let7-i) در ادرار بیماران سرطان پستان در یک پژوهش شناسایی شد، که به شکل قابل قبولی بیماران سرطانی را از نمونه‌های افراد سالم تشخیص می‌داد (۴۲). همچنین یک مطالعه نمونه-شاهد، اثرات مولکولی miRNAها را به‌عنوان بیومارکرهای بیوپسی مایع برای هر زیرگروه سرطان پستان مشخص کرد (۴۳)، که نشان‌دهنده استفاده از بیومارکرهای مولکولی موجود در بیوپسی‌های مایع جهت غربالگری روتین سرطان پستان می‌باشد.

lncRNA[3]های مشتق شده از اگزوزوم پلاسما در بسیاری از انواع سرطان ازجمله سرطان پستان به‌وفور یافت می‌شوند و بنابراین می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه تومور در نظر گرفته شوند (۴۴، ۴۵). lncRNA H19 اگزوزومی موجود در سرم که انکوژنی مرتبط با تکثیر سلولی، تهاجم و آپوپتوز، و نیز بیومارکری که پیش‌تر جهت نظارت بر روند پیشرفت سرطان پستان گزارش شده بود، در یک مطالعه تحقیقاتی مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت (۴۴). در این مطالعه پژوهشگران دریافتند که بیان H19 اگزوزومی به‌طور قابل ملاحظه‌ای در سرم خون بیماران سرطان پستان افزایش داشته که نمایانگر شاخص بودن این بیومارکر تشخیصی نویدبخش است که عملکردی بهتر از بیومارکرهای استاندارد دارد.

پلاکت‌های تربیت شده اختصاصی تومور[4] (TEPs) را می‌توان به‌عنوان بیومارکرهای اختصاصی جهت تشخیص سرطان پستان با استفاده از نمونه‌های خون در نظر گرفت. بست و همکاران پژوهشی پان-کنسر شامل شش نوع تومور سرطانی ازجمله سرطان پستان انجام دادند (۴۶)، که طی آن ناحیه ابتدایی تومور به‌درستی و با دقت ۷۱٪ شناسایی شد، و از آنجا که هریک از زیرگروه‌های مولکولی

[1] Oncogene
[2] Circulating tumor cells
[3] Long non-coding RNA
[4] Tumor-educated platelets

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

سرطان پستان توسط عوامل متفاوتی تحریک می‌شدند که میزان پلاکت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌داد، این آنالیزهای مبتنی بر سطوح TEP به‌طور موفقیت‌آمیزی سبب تفکیک زیرگروه‌های HER2، PIK3CA و یا TNBC در بیماران سرطان پستان شد.

RNAهای پیام‌رسان[1] (mRNA) و پروتئین‌ها به‌عنوان بیومارکرهای تشخیص زودهنگام سرطان پستان به شمار می‌روند که در نمونه‌های زیستی مانند بزاق یافت می‌شوند. در این رابطه، بعضی از مطالعات چند ژن مهم در خون محیطی را مورد بررسی قرار دادند. به نحوی که در مطالعه Salta و همکارانش ۳ بیومارکر مهم APC، FOXA1 و RASSF1A مورد ارزیابی قرار گرفت که نشان داده شد بین سطح بیان آن‌ها در موارد سرطان پستان از افراد سالم تفاوت معنی‌دار وجود دارد و حساسیت ۸۱/۴٪ و ویژگی ۷۶/۹٪ گزارش شد (۴۷). پژوهشی دیگر نشان داد که سطوح پروتئین‌های CA125 (cancer antigen 125) و sFas به طرز قابل‌توجهی در نمونه‌های بزاق بیماران سرطان پستان افزایش داشته است که موارد بیمار را از سالم به‌خوبی مشخص می‌کند. مجموع این بیوماکرها دارای حساسیت ۶۷/۵٪ و ویژگی ۶۶/۷٪ می‌باشند. CA125 و sFas بیومارکرهای مرتبط با تومور به حساب می‌آیند، چرا که CA125 گلیکوپروتئینی با ویژگی‌های ضدچسبندگی[2]، و sFas یک گیرنده روی سطح سلول می‌باشد که از آپاپتوز ممانعت کرده و پیشرفت تومور مشارکت دارد (۴۸).

مطالعات انجام شده در خصوص بیومارکرهای تشخیصی در سرطان پستان

بسیاری از فناوری‌ها در حوزه ژنتیک، نیازمند فرآیندهای چندمرحله‌ای و پیچیده جهت آماده‌سازی نمونه می‌باشند که می‌توانند هم زمان‌بر و هم پرهزینه باشد. برای مثال، استخراج DNA معمولاً از طریق یک فرآیند پنج مرحله‌ای انجام می‌شود (۱۷). در طول این فرآیند، فاکتورهای اساسی نظیر بازده، خلوص و یکپارچگی مولکولی بر عملکرد کاربردی فرآیندهایی مانند شمارش[3] تأثیر می‌گذارند. انواع مختلفی از سلول‌ها و مولکول‌ها مانند سلول‌های اندوتلیال در حال گردش[4] (CECs)، CTCs، سلول‌های تک‌هسته‌ای خونی[5] (PMBCs)، سلول‌های سرطانی شبه‌بنیادی در حال گردش[6] (sCSCs)، cfDNA، ctDNA، mRNA، miRNA، و اگزوزوم‌ها در نمونه‌های خون، علاوه بر مارکرهای متابولیک در نمونه‌های ادرار می‌توانند در تشخیص زودهنگام عود[7] و پیش‌بینی پاسخ به دارو در بیماران سرطان پستان به‌کار روند. بر اساس جدول ۲، انواع بیومارکرهای تشخیص زودهنگام در خون محیطی به همراه حساسیت و ویژگی آن‌ها ذکر شده است. همان‌طور که نشان داده شده است اکثر مطالعات به بررسی بیان اسید ریبونوکلئیک اسیدها همچون miRNA، circRNA و mRNA پرداخته‌اند که حساسیت و ویژگی بالای آن‌ها مؤید اهمیت تشخیصی آن‌ها می‌باشد. بررسی سایر مطالعات نیز نشان داد که جداسازی و شناسایی بیومارکرهایی همچون CTC و cfDNA به دلیل کمتر بودن غلظت آن‌ها در خون با چالش‌هایی مواجه است. با این حال با توجه به کاربرد گسترده آن‌ها، گزینه‌هایی ارزشمند هستند که می‌توانند با توجه به گسترش تکنیک‌های مختلف در جداسازی و شناسایی آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. علاوه بر این، وزیکول‌های خارج سلولی و پروتئین‌ها نیز در تشخیص زودرس سرطان پستان اهمیت دارند که مسلماً مطالعات بیشتر در این حوزه می‌تواند بر اهمیت استفاده از این بیومارکرها بیافزاید.

با این حال، علیرغم پتانسیلی که بیومارکرها در بیوپسی مایع دارند، فقط چهار مورد از بیومارکرها توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تأیید شده‌اند که شامل: CA 15-3، CA 27.29، HER-2/neu و تجزیه‌وتحلیل سلول‌های تومور در گردش با نشانگرهای EpCAM، CD45 و CK8 هستند که به‌صورت عمومی مورد استفاده قرار گرفته و هیچ نشانگر زیستی مورد تأیید FDA برای تشخیص یا غربالگری سرطان پستان وجود ندارد (۴۹). با این حال چند مطالعه بالینی کارآزمایی‌های بالینی روی بیومارکرهای سرطان پستان در بیوپسی مایع انجام داده‌اند که در جدول ۳ ذکر شده است.

[1] Messenger RNA
[2] Antiadhesive
[3] Enumeration
[4] Circulating endothelial cells
[5] Peripheral blood mononuclear cells
[6] Circulating cancer stem-like cells
[7] Relapse

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

جدول ۲: بیومارکرهای شناسایی شده برای تشخیص زودرس سرطان پستان در خون محیطی

نوع بیومارکر	نویسندگان	منبع بیوپسی	بیومارکر	حساسیت	ویژگی	رفرنس
اسید ریبونوکلئیک‌ها	Garrido-Cano et al. 2020	خون محیطی	miR-99a-5p	68.8	65.3	(50)
	Swellam et al. 2018	خون محیطی	miR-17-5p miR-155 miR-222	100 97.4 91.2	75.5 94.4 78.6	(51)
	Kim et al. 2020	خون محیطی	miR-202	90	93	(52)
	Adam-Artigues et al. 2021	خون محیطی	miR-30b-5p	78.3	72.3	(53)
	Swellam et al. 2018	خون محیطی	miRNA-21 miRNA-222 miRNA-373	70.8 97.8 93.4	91.8 75.5 99	(54)
	Swellam et al. 2019	خون محیطی	miR-27a	92	92	(55)
	Yousif et al. 2020	خون محیطی	miR-99a	76.7	95	(56)
	Diansyah et al. 2021	خون محیطی	miR-21	92.3	81.2	(57)
	Souza et al. 2019	خون محیطی	hsa-miR-25-3p	92	83	(58)
	Canatan et al. 2021	خون محیطی	Delta181CTmir155 Delta181CTmir125a	83.3 83.3	82.4 64.7	(59)
	El-Fattah et al. 2021	خون محیطی	Delta192CTmir155 Delta181CTmir21 Hotair Neat1 Pai-1 Opn	77.8 72.2 76 80 64 80	64.7 64.7 76 80 68 76	(60)
	Elhelbawy et al. 2021	خون محیطی	miR-30c miR-148a	97.3 94.7	96.4 90.9	(61)
	Mahmoud et al. 2021	خون محیطی	miR-185-3p	95	66	(62)
	Majumder et al. 2021	خون محیطی	miR-301a-3p pri-miR526b	85 86	78 71.8	(63)
	Mohamed et al. 2022	خون محیطی	miR-155 miR-373 miR-10b miR-34a	86 85 60 91	90 100 93 77	(64)
	Ali et al. 2022	خون محیطی	miR10b miR21	97.1 95	100 98.5	(65)
	Ameli-Mojarad et al. 2021	خون محیطی	hsa_circ_0005046 hsa_circ_0001791	85 10	51 87	(66)
	Bakr et al.	خون محیطی	miRNA-373	90.8	98.4	(67)
	Liu et al.	خون محیطی	hsa-miR-423-5p	66	68	(68)
	Li et al. 2019	خون محیطی (Biomarker panel)	miR-23a-3p miR-130a-5p, miR-144-3p, miR-148a-3p, miR-152-3p	86.5	45.9	(69)
	Li et al. 2019	خون محیطی (Biomarker panel)	miR let-7b-5p, miR-122-5p, miR-146b-5p, miR-210- 3p, miR-215-5p	94.4	88.9	(70)
	Fang et al. 2019	خون محیطی (Biomarker panel)	hsa-miR-324-3p/hsa-miR-382-5p, hsa-miR21-3p/ hsa-miR-324-3p, hsa-miR-30a-5p/has-miR-30e-5p, hsa-miR-221-3p/hsa-miR-324-3p	89	92.5	(71)
	Raheem et al. 2019 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-34a y CA15-3	77.7	83.3	(72)
	Jang et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-1246, miR6, miR-24, miR-373	98	96	(73)
	Adam-Artigues et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-30b-5p, miR-99a-5p	82.3	87.5	(74)
	Itani et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-145, miR-425-5p, miR-139-5p, miR-130a	97	91	(75)
	Jang et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-1246, miR-202, miR-21, and miR-219B	85.3	93.3	(76)

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

نوع بیومارکر	نویسندگان	منبع بیوپسی	بیومارکر	حساسیت	ویژگی	رفرنس
	Lopes et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-210, miR-152	83.3	68	(77)
	Sadeghi et al. 2021	خون محیطی	hsa-miR-106b-5, −126-3p, −140-3p, −193a-5p, −10b-5p	67	80	(78)
	Yu et al. 2022 (Biomarker panel)	خون محیطی	hsa_circ_0000091, hsa_circ_0067772, and hsa_circ_0000512	97	90	(79)
	Zhang et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	miR-185-5p, miR-362-5p	92.7	92.3	(80)
	Kubeczko et al. 2024	خون محیطی	miR-21, miR-34a, miR-193b, miR-200a, miR-200b	NR	NR	(81)
	Swellam et al. 2021	خون محیطی	PTEN, SMAD4 (Methylation)	100	94	(82)
	Liu et al. 2018 (Biomarker panel)	خون محیطی	PD-1+ IL-10+ IL-2Rα+CA15-3	93.3	61.4	(83)
	Salta et al. 2018 (Biomarker panel)	خون محیطی	APC, FOXA1, RASSF1A	81.8	76.9	(84)
	Murillo Carrasco et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	PUM1 y RNasa P	100	93.8	(85)
cfDNA	Liu et al. 2021	خون محیطی	cfDNA methylation score	93	73.5	(86)
	Elhelaly et al. 2022	خون محیطی	ccfDNA	67	90	(87)
	Han et al. 2021	خون محیطی	cfDNA	70	76	(88)
	Zhang et al. 2019	خون محیطی	ctDNA	74.2	92	(89)
	Bortul et al. 2023	خون محیطی	cfDNA (*EEF1A2*)	NR	NR	(90)
CTC	Stergiopoulou et al. 2023	خون محیطی	CTCs	NR	NR	(91)
	Cani et al. 2022	خون محیطی	CTCs ctDNA	NR	NR	(92)
	Wu et al. 2022	خون محیطی	CTC (FR^+)	63.3	93.7	(93)
	Cani et al. 2024	خون محیطی	CTCs	NR	NR	(94)
وزیکول‌های خارج سلولی	Shi et al. 2022	خون محیطی	EVs (ncRNA DNCR, CA 15-3 & CEA)	90.8	91.4	(95)
	Wang et al. 2020	خون محیطی	EV (miR-1910-3p)	96	NR	(96)
	Gautam et al. 2023	خون محیطی	Exosome (Mucin)	75	83	(97)
	Wang et al. 2023	خون محیطی	Exosome (miR-21)	95	95	(98)
	Yoshikawa et al. 2018	خون محیطی	Exosome(miRNA-223-3p)	NR	NR	(99)
	Ozawa et al. 2020 (Biomarker panel)	خون محیطی	EV-miR-142-5p, miR320a, miR-4433b-5p	93.3	68.8	(100)
	Liu et al. 2021	خون محیطی	EV-hsa-miR-21-5p	86.7	93.3	(101)
	Kim et al. 2021 (Biomarker panel)	خون محیطی	EV (miR-9, miR-16, miR-21, and miR-429)	96.8	80	(102)
پروتئین‌ها	Alharthi et al. 2023	خون محیطی	Protein (ECM-1)	NR	NR	(103)
	Jai Min Ryu et al. 2023	خون محیطی	Protein (CA15-3)	NR	NR	(104)
	Garcia et al. Zografos et al. 2020	خون محیطی	Protein (Filamins, Cofilin)	NR	NR	(105), (106)
	Giri et al. 2019	خون محیطی	Tropomyosin family, Gelsolin and Ezrin proteins	NR	NR	(107)
	Bartkowiak et al. 2022	خون محیطی	**پروتئین** CCN1	80	99	(108)

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

جدول۳: مطالعات بالینی از بیومارکرهای مختلف در سرطان پستان

ID	وضعیت	تعداد بیماران	نوع مطالعه	بیومارکرها
NCT05151224	Iفاز	۴۰	مشاهده‌ای	Circulating microRNA 21
NCT04720508	Iفاز	۵۰	مشاهده‌ای	serum miRNA-373, miRNA-425-5p expression
NCT04530890	-	۱۰۰۰	مداخله‌ای	ctDNA
NCT05050890	-	38	مشاهده‌ای	ctDNA
NCT01612871	IVفاز	۳۹	مداخله‌ای	Circulating miRNAs
NCT01548677	IIفاز	۱۳۱۷	مشاهده‌ای	Treat-CTC
NCT01349842	IIIفاز	۲۶۵	مداخله‌ای	CTC (CirCe01)
NCT02035813	IIفاز	۱۱۶	مداخله‌ای	CTC (DETECT IV- A)
NCT05771337	-	۸۰	مشاهده‌ای	hsa_circ_0001785 (Circ-ELP3) and hsa_circ_100219 (Circ-FAF1)
NCT06174571	-	۹۰	مشاهده‌ای	Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPPA)

اسید ریبونوکلئیک‌ها

تحقیقات پیرامون RNA غیر کدکننده[1] (ncRNA) به‌ویژه در RNAهای کوچک برای استفاده بالقوه از آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی و تشخیصی بیماری، به دلیل ثبات و فراوانی بیشتر آن‌ها افزایش یافته است (۱۰۹). miRNAs به دلیل پایداری خود بیشترین علاقه را به خود جلب کرده‌اند. علاوه بر این در بیشتر سرطان‌های انسان، سطح miRNAs به‌ویژه در بافت دستخوش تغییر می‌شود. miRNAها نه‌تنها در بافت بلکه در سرم خون و ادرار و دیگر تکنیک‌های کم تهاجم نیز یافت می‌شوند. یک مطالعه متا آنالیز جهت ارائه ارزیابی دقت شناسایی miRNA در تشخیص سرطان‌های خونی انجام گرفت که مجموع اختصاصیت ۸۵٪ و حساسیت ۸۱٪ که بیانگر ظرفیت miRNA برای شناسایی افراد بیمار مبتلا به سرطان‌های خون از موارد سالم می‌باشد (۱۱۰). علاوه بر این، RNAهای پیام‌رسان[2] بدون سلول (mRNA) برای اولین بار در جریان خون بیماران مبتلا به سرطان در سال ۱۹۹۹ شناسایی شد که منجر به شناسایی mRNA به‌عنوان یک بیومارکر زیستی بالقوه پیش‌آگهی و تشخیصی سرطان شد (۱۰۹، ۱۱۱). از سوی دیگر، RNAهای بدون سلول[3] (cfRNAs) قطعاتی از RNA هستند که عمدتاً به قطعات کوچک‌تری تجزیه و توسط سلول‌های نکروزه یا آپوپتوز در جریان خون رها می‌شوند (۱۰۹). RNAهای توموری در گردش (ctRNA) به RNAهای بدون سلول در گردش که از سلول‌های سرطانی جدا می‌شوند. RNA در مقایسه با DNA به‌عنوان یک مولکول ناپایدار در نظر گرفته می‌شود که این ویژگی یکی از محدودیت‌های اصلی مرتبط با ctRNAها است، و در حال حاضر به یک روش استخراج بهینه برای آن‌ها نیاز می‌باشد (۱۱۲).

از طریق بررسی بیان miRNA، می‌توان پاسخ درمانی را ارزیابی یا پیش‌بینی کرد که کدام بیمار از درمان سرطان سود نخواهد برد (۱۱۴،۱۱۳). ژن‌های miR21-5p، miR-100-5p، miR-125b-5p، miR-126-3p، miR-375، و miR-424-5p مرتبط با سرطان پستان و مسیرهای مولکولی مورد هدف توسط داروی dovitinib می‌باشند. بیان این ژن‌ها در پاسخ به داروی دوویتینیب و مهارکننده‌های آروماتاز مورد ارزیابی قرار گرفت. در افراد دارای تومور مقاوم به دوویتینیب، miR-125b، miR-126، miR-375، miR-424، و miR-100 پس از درمان در مقایسه با افراد دارای تومورهای حساس به دارو و پایدار کاهش یافتند (۱۱۳). برخی از مطالعات پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت[4] (NAC) را ارزیابی کرده‌اند. در یک مطالعه بیماران مقاوم به درمان با سطوح بیان کمتر miR-185، miR-4283، miR-5008 وmiR-3613 و سطوح بیان بالاتر miR-1302، miR-4715 و miR-3144 بررسی شد (۱۱۵). علاوه بر این، مطالعه‌ای دیگر بیان miRNAهای مربوط به مقاومت به رادیوتراپی، ویژگی بنیادی بودن سلولی[5] بازسازی DNA و متاستاز را

[1] Non-coding RNAs
[2] Messenger RNAs
[3] Cell free RNAs
[4] Neo Adjuvant chemotherapy
[5] Stemness

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

ارزیابی کردند که طی آن سطوح بیان miR-21، miR-10b، miR-221، miR-210، و miR-142 پس از رادیوتراپی افزایش یافت. هنگام مقایسه بیان در هنگام و بعد از رادیوتراپی، سطوح بیان miR-21، mir-15b و miR-182 کاهش و سطح بیان miR-221 افزایش یافت (۱۱۴). در جدول ۲ نیز مطالعات انجام شده در خصوص بررسی بیان miRNA، circRNAها و mRNAهای مختلف در خون محیطی به همراه حساسیت و ویژگی آن‌ها ذکر شده است.

ctDNA/cfDNA در بیوپسی مایع

DNA بدون سلول (cfDNA) به قطعاتی از DNA در مایعات زیستی یافت می‌شود اطلاق می‌شود که از سلول‌ها آزاد شده و به گردش خون ریخته می‌شوند (۱۵، ۱۱۶). cfDNAها عمدتاً از طریق آپاپتوز[1] (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) و نکروزیس (مرگ تصادفی سلول)[2] و همچنین ترشح فعال از تومور آزاد می‌شوند (۱۱۷، ۱۱۸). در کنار سلول‌ها، ctDNA جداسازی شده نیز برای بررسی نقش بالقوه آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. پژوهش‌های متعددی، DNA در گردش را به‌عنوان هر یک از عوامل پیش‌بینی کننده، پاسخ به درمان، پیشرفت بیماری و زنده‌مانی کوتاه‌تر در سرطان پستان بررسی کرده‌اند (۱۱۹-۱۲۲). همچنین بروز جهش‌های ژنی و بیان ژن‌ها در برخی از مطالعات مورد ارزیابی قرار گرفته است. فرآیندهای مقاومت به داروی تراستوزوماب[3] در بیماران سرطان پیشرفته پستان بررسی و جهش ژن‌های TP53، SETD2، CDK12، EGFR و NF1 در اکثر بیماران سرطان پستان شناسایی شد. از سوی دیگر، سطح بیان ژن ERBB2 در بیمارانی که به داروی تراستوزوماب پاسخ داده بودند در مقایسه با افراد مقاوم به این دارو کاهش یافته بود (۱۱۹). مطالعه دیگری تعداد تغییرات شناسایی شده و فراوانی آلل جهش‌یافته در ctDNA را ارزیابی کرده است. طبق نتایج آن‌ها، فراوانی آلل‌های جهش‌یافته کاهش و تعداد تغییرات شناسایی شده در مبتلایان به بیماری پیش‌رونده سرطان پستان افزایش یافته است. علاوه‌براین، TP53، PIK3CA، ERBB2، MET، EGFR و ESR1 بیشترین ژن‌های موجود تعیین شدند (۱۲۳). جهش KRAS در ctDNA با مقاومت درمانی به پالبوسیکلیب[4] و فولوسترانت[5] همراه بود (۱۲۴). همچنین جهش در واریانت ژن‌های ERBB2، ESR1، PIK3CA، MYC و cyclin D1 در بیمارانی که در طول پیشرفت بیماری تحت درمان پالبوسیکلیب قرار گرفتند مشاهده شد (۱۵). نقش cfDNA به‌عنوان بیومارکری جهت تشخیص و غربالگری بیماران سرطان پستان از افراد سالم به همراه حساسیت ویژگی آن‌ها در جدول ۲ آورده شده است.

بیومارکرهای متیلاسیون

متیلاسیون DNA یک مکانیسم اپی ژنتیکی به شمار می‌آید که شامل انتقال آنزیمی یک گروه متیل بر روی کربن ۵ سیتوزین برای تشکیل متیل سیتوزین ۵ (5mC) می‌باشد (۱۲۵). متیلاسیون DNA به‌طور طبیعی در بدن اتفاق می‌افتد، هرچند الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون DNA به‌عنوان نشانه بیماری‌هایی نظیر سرطان شناسایی شده است (۱۲۶). تغییرات متیلاسیون DNA بسیاری در ایجاد سرطان گزارش شده است که می‌توانند در سلول‌های توموری آزاد شده در مایعات بدن و بیوپسی‌ها یافت شوند، به‌علاوه، آن‌ها همچنین این پتانسیل را دارند که به‌عنوان یک روش ارزیابی ریسک برای پیشرفت بیماری استفاده شوند (۱۲۷، ۱۲۸). برای اکثر فناوری‌های فعلی که مارکرهای متیلاسیون DNA را در مایعات بدن تشخیص می‌دهند، حساسیت نسبتاً کمی با ویژگی نسبتاً بالاتری وجود دارد. توالی یابی ژنومی Bisulfite به‌عنوان "استاندارد طلایی" برای تشخیص متیلاسیون DNA در نظر گرفته می‌شود که به دلیل توانایی آن برای شناسایی ۵- متیل سیتوزین با قدرت تشخیص یک جفت باز می‌باشد (۱۲۶). این روش رویکردی کیفی، کمی و کارآمد را فراهم می‌کند، چرا که سیتوزین و ۵- متیل سیتوزین در اثر واکنش با سدیم دیسولفید به‌طور متفاوتی واکنش می‌دهند. سیتوزین از یک DNA تک‌رشته‌ای ابتدا از طریق فرآیند دآمیناسیون به یوراسیل تبدیل می‌شود، که متعاقباً توسط PCR به‌عنوان تیمین شناسایی می‌شود. با این‌حال، 5mCها طی این فرآیند دست‌نخورده باقی

[1] Apoptosis
[2] Necrosis
[3] Trastuzumab
[4] Palbociclib
[5] Fulvestrant

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

می‌مانند زیرا که از لحاظ ترمودینامیکی محافظت شده می‌باشند که تفکیک سیتوزین‌های متیله شده از سیتوزین‌های متیله نشده را ممکن می‌سازد (۱۵).
برخی از مطالعات cfDNAها را بر ساس آنالیزهای آسیب DNA و تغییرات متیلاسیون DNA به‌عنوان بیومارکر جهت تشخیص زودهنگام سرطان پستان تعیین کرده‌اند. در مطالعه‌ای، شاخص یکپارچگی DNA با استفاده از پلاسما در بیماران سرطانی به دست آمد که آسیب DNA در این بیماران به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از افراد مبتلا به عوارض خوش‌خیم پستان است (۳۵). در مطالعه Liu و همکاران نیز بررسی متیلاسیون cfDNA استخراج شده مورد بررسی قرار گرفت و حساسیت و ویژگی به ترتیب ۹۳ و ۷۳,۵ درصد گزارش شد. در مطالعه Swellam و همکاران نیز متیلاسیون ژن PTEN در خون محیطی بعد از استخراج DNA ارزیابی شد که طبق نتایج آن‌ها حساسیت ۱۰۰ درصد و ویژگی ۹۴ درصد بود.

سلول‌های توموری در حال گردش (CTCs) در بیوپسی مایع

سلول‌های توموری در حال گردش یا CTCs برای اولین بار توسط آشوورث در سال ۱۸۶۹ مطرح شدند (۱۵). CTCs توسط تومور به درون جریان خون رها شده، و توسط این جریان و یا سیستم لنفاوی به نواحی دیگر بدن مهاجرت می‌کند و قادر است در بخش‌های دورتر بدن ایجاد متاستاز نماید (۱۰، ۱۲۹). اولین کاربردهای بیوپسی مایع در سرطان بر روی CTC متمرکز بود (۱۲۹). CTCها بسته به نوع سرطان، دارای مارکرهای مولکولی متفاوتی می‌باشند (۱۸). هرچند از آنجا که اکثر سلول‌های سرطانی منشأ اپیتلیالی دارند، مارکر مولکولی جهانی اپیتلیال EpCAM وجود دارد که برای شناسایی CTCها به کار می‌رود. بیان EpCAM در انواع سرطان‌ها متفاوت می‌باشد وعمدتاً در سرطان‌هایی نظیر پستان و پروستات اعمال می‌شود که در آن‌ها بیان EpCAM بسیار تشدید می‌شود.
CTCها اساساً با غلظت بسیار ضعیفی (کم‌تر از ۱۰ CTC در هر میلی‌لیتر خون) در جریان خون وجود دارند (۱۳۰). ازاین‌رو به فناوری‌های فوق حساسی برای شناسایی و جداسازی این سلول‌ها از میلیون‌ها سلول دیگر موجود در خون نیاز می‌باشد (۱۳۱، ۱۳۲). CTCها اصلی‌ترین سلول‌های در گردش هستند که در حال حاضر در زمینه بیوپسی‌های مایع و سرطان پستان مورد مطالعه قرار می‌گیرند. مطالعات زیادی ارتباط بین میزان بالای CTCs با درمان و زنده‌مانی بیماران، مقاومت در برابر درمان‌های مختلف، عود بیماری و متاستاز را مورد ارزیابی قرار دادند (۱۳۳-۱۳۷). همچنین برخی تحقیقات، شمارش CTCها با فنوتیپ‌های مختلف مانند CTCهای مزانشیمی و CTCهای اپیتلیالی را مورد بررسی قرار داده‌اند که در این مطالعات، میزان بالای CTCهای مزانشیمی در مقایسه با میزان CTCهای اپیتلیالی با ویژگی پیش‌رونده بودن و متاستاز سرطان مرتبط می‌باشد (۱۳۶، ۱۳۷). در مطالعه‌ای پژوهشی، بیان افزایش یافته ژن‌های مرتبط با مقاومت دارویی (MRP1, MRP2, MRP4, MRP5, MRP7, MDR1, ERCC1) در CTCs مشخص شده است (۱۳۶).
بیان مارکرها در CTCها در مطالعات مختلفی مورد ارزیابی و با سلول‌های خونی PMBC[1] مورد مقایسه قرار گرفته است و تلاش شده تا پاسخ مناسبی برای بیماری‌های متاستاتیک پیدا شود. CTCهایی با مارکرهای CD47 و PD-L1 مثبت در موارد متاستاتیک د نووو[2] شناسایی شدند، اما مبتلایان در مراحل اولیه بیماری فاقد آن بودند. بعلاوه، مثبت بودن مارکرهای CD47 و PD-L1 در CTCها با پیش‌رونده بودن بیماری و کاهش زنده‌مانی ارتباط داشت (۱۳۸). از طرف دیگر، در پژوهشی سطوح TLR4+ و pSTAT3+ بررسی شد و میزان بالای CTCهای pSTAT3+ در بیماران مراحل اولیه سرطان، و میزان بالای CTCهای TLR4+ در بیماران متاستاز شناسایی گشت (۱۳۹). هنگام در نظر گرفتن سلول‌ها به‌عنوان بیومارکر، سلول‌های شبه بنیادی سرطانی در حال گردش[3] (CSCs)، با CTCها ارتباط نشان می‌دهند. تعداد CSCsها با پاسخ بیشتر توموری و کاهش زنده‌مانی بیماران مرتبط هستند که هرکدام به‌عنوان فاکتورهای پروگنوز بالقوه‌ای می‌توانند در نظر گرفته شوند (۱۴۰).

[1] Peripheral mononuclear blood cells
[2] De novo metastatic
[3] Circulating stem-like cancer cells

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]
[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

وزیکول‌های خارج سلولی[1] (EVs)

وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) ذرات غشادار کوچکی هستند که می‌توان آن‌ها را در اکثر مایعات بدن - به‌ویژه خون یافت (۱۰، ۱۴۱). EVها به‌عنوان واسطه‌های بنیادی ارتباطات بین سلولی شناخته می‌شوند (۱۰)، چرا که مقادیر وسیعی از فرآیندهای پاتولوژیک و فیزیولوژیک را تنظیم می‌کنند (۱۴۲، ۱۴۳). وزیکول‌های خارج سلولی به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: اگزوزوم‌ها، میکرووزیکول‌ها (MVs) و اجسام آپوپتوتیک، که از لحاظ اندازه، محتوا، عملکرد، مسیرهای مولکولی و بیوژنز متفاوت می‌باشند (۱۴۱). هر یک از سه زیرگروه EV دارای سطوح پروتئینی متفاوتی هستند که با مسیرهای متفاوت تشکیل آن‌ها مرتبط می‌باشد. وزیکول‌های خارج سلولی انواع مختلفی از اجزای زیستی مختلف مانند لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، اسیدهای ریبونوکلئیک (RNA) و DNAها را حمل و منتقل می‌کنند (۱۰). علاوه بر این، EVهای جدا شده از مواد زیستی بیماران سرطانی حاوی مولکول‌های مشتق شده از تومور می‌باشند.

تصور می‌شود که اطلاعات مولکولی حمل شده توسط EVها، همان اثرانگشت مولکولی سلول منشأ است، ازاین‌رو آن‌ها را می‌توان به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه سرطان در نظر گرفت (۱۴۴). EV ها نسبت به ctDNA و CTC به‌عنوان بیومارکرهای بیوپسی مایع از جهاتی دارای برتری می‌باشند؛ آن‌ها دارای یک غشای دو لایه هستند، ساختاری که باعث می‌شود به‌راحتی تجزیه نشوند و منبع اصلی اطلاعات بیولوژیکی سلولی را به‌خوبی را حفظ کنند (۱۵). از محدودیت‌های مرتبط با آن‌ها نیز، به تناسب نداشتن از لحاظ بالینی، فقدان پروتکل‌های استاندارد و تنوع در تکنیک‌های مختلف جداسازی می‌توان اشاره کرد (۱۰، ۱۴۱). اگزوزوم‌ها همچنین حاوی مولکول‌هایی شامل ctDNA، mRNA توموری و miRNA می‌باشند که به‌عنوان محتویات بیوپسی‌های مایع در تشخیص زودهنگام سرطان حائز اهمیت می‌باشند. به‌عنوان مثال، lncRNA H19 اگزوزومی موجود در سرم که انکوژنی مرتبط با تکثیر سلولی، تهاجم و آپوپتوز، و نیز بیومارکری که پیش‌تر جهت نظارت بر روند پیشرفت سرطان پستان گزارش شده بود، در یک مطالعه تحقیقاتی مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت (۴۴). در این مطالعه پژوهشگران دریافتند که بیان H19 اگزوزومی به‌طور قابل ملاحظه‌ای در سرم خون بیماران سرطان پستان افزایش داشته که نمایانگر شاخص بودن این بیومارکر تشخیصی نویدبخش است که عملکردی بهتر از بیومارکرهای استاندارد دارد.

پروتئین‌ها

بیوپسی‌های مایع بر اساس تشخیص بیومارکرهای پروتئینی دارای پتانسیل بالایی برای تشخیص سرطان و نظارت بر پیشرفت بیماری دارند (۷۴). پروتئین‌ها در بسیاری از عملکردهای سلولی درون سلول‌ها نقش دارند. ازاین‌رو، داده‌های پروتئومیکس می‌توانند به شناسایی بیومارکرهای جدید و عملکرد کلینیکی کمک کنند (۱۴۵). هرچند، تست‌های پروتئینی فعلی در رسیدن به‌دقت تشخیصی موردنیاز ظاهراً ناتوان به نظر می‌رسند (۱۴۵، ۱۴۶). در حال حاضر، تحقیقات مختلفی در مورد روش‌های مختلف برای افزایش دقت تشخیصی و متعاقباً کاهش تعداد موارد مثبت و منفی کاذب شامل استفاده از پانل‌ها یا اثرات زیستی متشکل از چند پروتئین، و همچنین ترکیبی از بیومارکرهای پروتئینی و DNA در حال انجام می‌باشد (۱۴۶، ۱۴۷).

CA15.3 و آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA)، مارکرهای سرمی می‌باشند که اغلب در بالین جهت نظارت بر پاسخ به درمان سرطان در بیماران متاستاتیک سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند. حساسیت CA15.3 و CEA به ترتیب حدود ۷۰٪ و ۵۰٪ برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری برآورد شده است (۱۴۸). این بیومارکرها همچنین با تأثیرات تومور مرتبط هستند و خصوصاً زمانی اهمیت آن‌ها مشخص می‌شود که در ارزیابی‌های بالینی در بیماران دچار ضایعات غیرقابل اندازه‌گیری یا غیرقابل ارزیابی با نرم‌افزار RECISTv1.1[2] مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴۹). علاوه بر این، در مطالعات مربوط به سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳ نقش مؤثر پروتئین‌هایی همچون فیلامین، تروپومیوزین، ژلسولین، ازرین و کوفیلین به‌عنوان بیومارکر در خون محیطی نیز نشان داده

[1] Extracellular vesicles

[2] The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

شده است که مؤید نقش مؤثر و روبه گسترش آن‌ها در تشخیص زودرس سرطان پستان است (جدول ۲).

پلاکت‌های اختصاصی تربیت شده توموری[1] (TEPs)

پلاکت‌ها قطعات بدون هسته و دیسک‌شکل کوچکی هستند سلولی که توسط مگاکاریوسیت‌ها تولید و در خون و طحال یافت می‌شوند (۱۱۰). آن‌ها در تشکیل لخته شدن خون برای کند کردن یا توقف خونریزی و ترمیم زخم کمک می‌کنند (۱۱۳). پلاکت‌های خون به تنهایی قادر به سنتز RNA نیستند و در عوض RNA یا به درون سلول منتقل و از گردش خون خارج می‌شوند، و یا از مگاکاریوسیت‌ها مشتق می‌شوند. پلاکت‌های خون می‌توانند به‌عنوان واکنش دهنده در طول متاستاز سرطان و تومورزایی به‌صورت موضعی و سیستمیک عمل کنند (۱۱۴). پلاکت‌های تربیت شده تومور (TEPs) پلاکت‌های خونی هستند که در معرض آموزش پلاکت القاء شده از تومور قرار گرفته‌اند. در طی این فرآیند، سلول‌های تومور می‌توانند مستقیماً به پلاکت‌های آموزش‌دهنده خود متصل شوند که در پیشرفت و متاستاز سرطان مشارکت می‌کنند که در نتیجه آن رفتار پلاکت تغییر می‌کند (۱۱۰). مشخص گردیده که از TEPها می‌توان به‌عنوان بیومارکر در بیوپسی مایع جهت تشخیص سرطان پستان، گلیوبلاستوما (GBM) و سارکوما استفاده کرد (۴۶، ۱۱۴، ۱۱۵). بست و همکاران در پژوهشی موفق شدند توانایی تشخیص بیماران سرطانی از افراد سالم را با استفاده از توالی یابی mRNA دریافت شده از TEPهای خونی نشان دهند. آن‌ها همچنین قادر به تشخیص دقیق از میان شش نوع مختلف تومور اولیه NSCLCs، کولورکتال (CRC)، گلیوبلاستوما، پانکراس، هپاتوبیلاری و سرطان پستان با دقت ۷۱٪ شدند (۴۶).

بحث

بیوپسی‌های مایع که قادر به تشخیص زودهنگام سرطان پستان هستند، قادر به پیش‌بینی و ارتقاء زنده‌مانی در افراد مبتلا به این بیماری می‌باشد. به‌طورکلی تعریف فعلی از بیوپسی مایع باید به نحوی فراگیر گردد که هر دو اطلاعات توموری و غیرتوموری را در بر بگیرد. استفاده از بیوپسی مایع برای تشخیص زودهنگام سرطان، در حال حاضر عمدتاً توسط تست‌های ژنتیکی از بیومارکرهای نشأت گرفته از تومور مانند cfDNA موجود در جریان خون انجام می‌گیرد. با این حال، اکثر تکنیک‌های فعلی بیوپسی مایع توانایی لازم برای تشخیص سرطان در مراحل اولیه را ندارند. هرچند، روش‌های جایگزینی وجود دارد که شناسایی عمیق‌تر سیگنال‌های غیرتوموری می‌پردازند که در مراحل ابتدایی سرطان غالب هستند. ترکیب یک تست فوق حساس با یک تست چند عاملی[2] خاص (ترکیب تست‌های مبتنی بر پدیده‌های بنیادی متفاوت) می‌تواند به‌عنوان یک تست دوم مورد استفاده قرار گیرد. این امر سبب ایجاد سامانه‌ای کارآمد که قادر به تشخیص تومورها در مراحل اولیه با حساسیت و ویژگی بالا خواهد شد. با پیشرفت فناوری‌های مولکولی در سال‌های اخیر، شناسایی و آنالیز مایعات بدن مورد توجه مطالعات متعددی قرار گرفته است که نشان می‌دهد بیوپسی‌های مایع، فرصتی را برای کمک به تصمیم‌گیری و در نتیجه، کمک به درمان شخصی[3] سرطان پستان فراهم می‌کند.

بیوپسی‌های مایع دارای مزایای مختلفی در مقایسه با بیوپسی بافت می‌باشد؛ بیوپسی بافت اطلاعاتی درباره تومور در یک زمان و مکان مشخص فراهم می‌کند، در حالی که بیوپسی مایع با قدرت بررسی همبستگی مکانی و زمانی نوع تومور به‌صورت غیرتهاجمی، امکان پایش و پیشرفت بیماری را فراهم می‌کند .از آنجا که هریک از زیرگروه‌های سرطان پستان احتمال وقوع متاستاز در ناحیه خاصی از بدن را بالا می‌برد و ابزار تشخیصی مناسبی برای پیش‌بینی محل عود بیماری وجود ندارد، پایش این بیماری از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد. یک مطالعه تحلیلی یک گروه بیمار سرطان پستان متاستاتیک را بررسی کرد تا ویژگی‌های زیستی بیماری را در زمان واقعی بر اساس مکان‌های مختلف وقوع متاستاز و با هدف رسیدن به کارآمدترین درمان شخصی مشخص کند (۵). نتایج نشان داد که تغییرات شناسایی شده در بیوپسی مایع می‌تواند در جهت توسعه مدل‌های پیش‌بینی کننده برای تعیین اثربخشی درمان‌های هدفمند و همچنین پیش‌بینی عود بیماری در نواحی خاص متاستاز استفاده شود.

[1] Tumor educated platelets

[2] Orthogonal

[3] Personalized medicine

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

نتیجه‌گیری

اگرچه محدودیت‌ها و چالش‌های زیادی وجود دارد، اما آزمایش‌های بالینی بسیاری استفاده از بیوپسی مایع را در زمینه درمان نئوادجوانت بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار داده، چرا که با استفاده از نشانگرهای زیستی که از فناوری‌های "omics" استفاده می‌کنند، می‌توانند به توسعه داروهای جدید و در شناسایی و پایش بیمارانی که از درمان بهره‌مند شوند کمک کنند. از محدودیت‌های این تکنیک‌ها می‌توان به هزینه بالای آن‌ها اشاره کرد که کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند. جنبه‌های تحلیلی و محاسباتی این تکنیک‌ها از دیگر چالش‌های آن‌ها شناخته می‌شود، چرا که نیازمند به آنالیزهای چندجانبه برای رسیدن به نتایج قابل قبول، معنی‌دار و تکرارپذیر می‌باشند. ازاین‌رو، فقدان پروتکل‌های استاندارد برای جمع‌آوری، پردازش و تجزیه‌وتحلیل نمونه، چالش‌هایی را در بیوپسی مایع برای محققان ایجاد کرده است. تغییرات در روش‌های پیش تحلیلی و تحلیلی می‌تواند بر دقت و تکرارپذیری نتایج تأثیر بگذارد. بنابراین، تلاش‌های زیادی برای استانداردسازی روش‌ها جهت تضمین دستیابی به نتایج قابل اعتماد در آزمایشگاه‌های مختلف و زمینه‌های بالینی ضروری است. همان‌طور که شرح داده شد، گستردگی استفاده از اسید ریبونوکلئیک‌ها به توجه به حساسیت و ویژگی گزارش شده از آن‌ها می‌تواند به‌عنوان بیومارکر تشخیصی در سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد. علیرغم تلاش‌های جامعه علمی، بیشتر تست‌های بیوپسی مایع همچنان فاقد شواهد و اعتبار بالینی هستند و استفاده از آن‌ها برای اهداف تحقیقاتی محدود شده است. ازاین‌رو، همچنان به کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده و تصادفی‌سازی شده بیشتری که استفاده از بیوپسی مایع را با استانداردهای طلایی مقایسه می‌کنند، برای تأیید و ارزیابی مزایای استفاده از آن در بالین نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان بدین‌وسیله هرگونه عدم تعارض در منافع را اعلام می‌دارند.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
3. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, et al. Early detection of cancer. Science. 2022;375(6586):eaay9040.
4. Chen D, Xu T, Wang S, Chang H, Yu T, Zhu Y, Chen J. Liquid biopsy applications in the clinic. Molecular Diagnosis & Therapy. 2020;24:125-32.
5. Gerratana L, Davis AA, Polano M, Zhang Q, Shah AN, Lin C, et al. Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools. European Journal of Cancer. 2021;143:147-57.
6. Allahqoli L, Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Rahmani A, Hakimi S, Tiznobaik A, et al. The Global Incidence, Mortality, and Burden of Breast Cancer in 2019: Correlation With Smoking, Drinking, and Drug Use. Front Oncol. 2022;12:921015.
7. Shah SC, Kayamba V, Peek Jr RM, Heimburger D. Cancer control in low-and middle-income countries: is it time to consider screening? Journal of global oncology. 2019;5:1-8.
8. Pramesh C, Badwe RA, Bhoo-Pathy N, Booth CM, Chinnaswamy G, Dare AJ, et al. Priorities for cancer research in low-and middle-income countries: a global perspective. Nature medicine. 2022;28(4): 649-57.
9. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, Ferlay J, Andersson TM, Myklebust TÅ, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. The Lancet Oncology. 2019;20(11):1493-505.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

10. Connal S, Cameron JM, Sala A, Brennan PM, Palmer DS, Palmer JD, et al. Liquid biopsies: the future of cancer early detection. Journal of translational medicine. 2023;21(1):118.
11. Klein EA, Richards D, Cohn A, Tummala M, Lapham R, Cosgrove D, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. Annals of Oncology. 2021;32(9):1167-77.
12. Campos-Carrillo A, Weitzel JN, Sahoo P, Rockne R, Mokhnatkin JV, Murtaza M, et al. Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool. Pharmacology & therapeutics. 2020;207:107458.
13. Mohammadi M, Fazilat A, Mamalo AS, Ojarudi M, Hemmati-Dinarvand M, Beilankouhi EAV, Valilo M. Correlation of PTEN signaling pathway and miRNA in breast cancer. Mol Biol Rep. 2024;51(1): 221.
14. Fazilat A, Rashid N, Nigam A, Anjum S, Gupta N, Wajid S. Differential Expression of MARK4 Protein and Related Perturbations in Females with Ovulatory PCOS. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019;19(7):1064-74.
15. De Rubis G, Krishnan SR, Bebawy M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis. Trends in pharmacological sciences. 2019;40(3):172-86.
16. Chen M, Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. Human genomics. 2019;13:1-10.
17. IJzerman MJ, de Boer J, Azad A, Degeling K, Geoghegan J, Hewitt C, et al. Towards routine implementation of liquid biopsies in cancer management: it is always too early, until suddenly it is too late. Diagnostics. 2021;11(1):103.
18. Wu T-M, Liu J-B, Liu Y, Shi Y, Li W, Wang G-R, et al. Power and promise of next-generation sequencing in liquid biopsies and cancer control. Cancer Control. 2020;27(3):1073274820934805.
19. Galizia D, Milani A, Geuna E, Martinello R, Cagnazzo C, Foresto M, et al. Self-evaluation of duration of adjuvant chemotherapy side effects in breast cancer patients: A prospective study. Cancer Med. 2018;7(9):4339-44.
20. Li J, Guan X, Fan Z, Ching LM, Li Y, Wang X, et al. Noninvasive Biomarkers for Early Detection of Breast Cancer. Cancers (Basel). 2020;12(10).
21. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors (Basel). 2017;17(7).
22. Zubor P, Kubatka P, Kajo K, Dankova Z, Polacek H, Bielik T, et al. Why the gold standard approach by mammography demands extension by multiomics? Application of liquid biopsy miRNA profiles to breast cancer disease management. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(12):2878.
23. Tay TKY, Tan PH. Liquid biopsy in breast cancer: a focused review. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2021; 145(6):678-86.
24. Hasannejad F, Montazeri L, Mano JF, Bonakdar S. Regulation of cell fate by cell imprinting approach in vitro. BioImpacts: BI. 2024;14(3) 29945.
25. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018;359(6378):926-30.
26. Hirschfeld M, Rücker G, Weiß D, Berner K, Ritter A, Jäger M, Erbes T. Urinary Exosomal MicroRNAs as Potential Non-invasive Biomarkers in Breast Cancer Detection. Mol Diagn Ther. 2020;24(2): 215-32.
27. Jakabova A, Bielcikova Z, Pospisilova E, Petruzelka L, Blasiak P, Bobek V, Kolostova K. Characterization of circulating tumor cells in early breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Ther Adv Med Oncol. 2021; 13:17588359211028492.
28. Zhong G, Wang K, Li J, Xiao S, Wei W, Liu J. Determination of Serum Exosomal H19 as a Noninvasive Biomarker for Breast Cancer Diagnosis. Onco Targets Ther. 2020;13:2563-71.
29. Sheikhnia F, Fazilat A, Rashidi V, Azizzadeh B, Mohammadi M, Maghsoudi H, Majidinia M. Exploring the Therapeutic Potential of Quercetin in Cancer Treatment: Targeting Long Non-Coding RNAs. Pathology- Research and Practice. 2024: 155374.
30. Chanteloup G, Cordonnier M, Isambert N, Bertaut A, Hervieu A, Hennequin A, et al. Monitoring HSP70 exosomes in cancer

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

patients' follow up: a clinical prospective pilot study. J Extracell Vesicles. 2020;9(1): 1766192.
31. Zidi O, Souai N, Raies H, Ben Ayed F, Mezlini A, Mezrioui S, et al. Fecal Metabolic Profiling of Breast Cancer Patients during Neoadjuvant Chemotherapy Reveals Potential Biomarkers. Molecules. 2021;26(8). 2266.
32. Darga EP, Dolce EM, Fang F, Kidwell KM, Gersch CL, Kregel S, et al. PD-L1 expression on circulating tumor cells and platelets in patients with metastatic breast cancer. PLoS One. 2021;16(11):e0260124.
33. López-Jornet P, Aznar C, Ceron J, Asta T. Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. Supportive Care in Cancer. 2021;29(2):889-96.
34. Kure S, Satoi S, Kitayama T, Nagase Y, Nakano N, Yamada M, et al. A prediction model using 2-propanol and 2-butanone in urine distinguishes breast cancer. Sci Rep. 2021;11(1):19801.
35. Kamel AM, Teama S, Fawzy A, El Deftar M. Plasma DNA integrity index as a potential molecular diagnostic marker for breast cancer. Tumor Biology. 2016;37: 7565-72.
36. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. Human molecular genetics. 2012;21(R1):R125-R34.
37. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018;359(6378):926-30.
38. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, Cochran RL, Croessmann S, Zabransky DJ, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. Clinical cancer research. 2014;20(10): 2643-50.
39. Kruspe S, Dickey DD, Urak KT, Blanco GN, Miller MJ, Clark KC, et al. Rapid and sensitive detection of breast cancer cells in patient blood with nuclease-activated probe technology. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2017;8:542-57.
40. Shimomura A, Shiino S, Kawauchi J, Takizawa S, Sakamoto H, Matsuzaki J, et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage. Cancer science. 2016;107(3):326-34.
41. Erbes T, Hirschfeld M, Rücker G, Jaeger M, Boas J, Iborra S, et al. Feasibility of urinary microRNA detection in breast cancer patients and its potential as an innovative noninvasive biomarker. BMC cancer. 2015;15:1-9.
42. Hirschfeld M, Rücker G, Weiß D, Berner K, Ritter A, Jäger M, Erbes T. Urinary exosomal microRNAs as potential noninvasive biomarkers in breast cancer detection. Molecular diagnosis & therapy. 2020;24:215-32.
43. Souza KC, Evangelista AF, Leal LF, Souza CP, Vieira RA, Causin RL, et al. Identification of cell-free circulating microRNAs for the detection of early breast cancer and molecular subtyping. Journal of Oncology. 2019;2019.
44. Zhong G, Wang K, Li J, Xiao S, Wei W, Liu J. Determination of serum exosomal H19 as a noninvasive biomarker for breast cancer diagnosis. OncoTargets and therapy. 2020:2563-71.
45. Zhao R, Zhang Y, Zhang X, Yang Y, Zheng X, Li X, et al. Exosomal long non-coding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer. Molecular cancer. 2018;17(1):1-5.
46. Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics. Cancer cell. 2015;28(5):666-76.
47. Zhang L, Xiao H, Karlan S, Zhou H, Gross J, Elashoff D, et al. Discovery and preclinical validation of salivary transcriptomic and proteomic biomarkers for the noninvasive detection of breast cancer. PloS one. 2010;5(12):e15573.
48. López-Jornet P, Aznar C, Ceron J, Asta T. Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. Supportive Care in Cancer. 2021;29:889-96.
49. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nature Reviews Cancer. 2005; 5(11):845-56.
50. Garrido-Cano I, Constâncio V, Adam-Artigues A, Lameirinhas A, Simón S, Ortega B, et al. Circulating miR-99a-5p Expression in Plasma: A Potential Biomarker for Early Diagnosis of Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(19).

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

51. Swellam M, Zahran RFK, Abo El-Sadat Taha H, El-Khazragy N, Abdel-Malak C. Role of some circulating MiRNAs on breast cancer diagnosis. Arch Physiol Biochem. 2019;125(5):456-64.
52. Kim J, Park S, Hwang D, Kim SI, Lee H. Diagnostic Value of Circulating miR-202 in Early-Stage Breast Cancer in South Korea. Medicina (Kaunas). 2020;56(7)340.
53. Adam-Artigues A, Garrido-Cano I, Simón S, Ortega B, Moragón S, Lameirinhas A, et al. Circulating miR-30b-5p levels in plasma as a novel potential biomarker for early detection of breast cancer. ESMO Open. 2021;6(1):100039.
54. Swellam M, El Magdoub HM, Hassan NM, Hefny MM, Sobeih ME. Potential diagnostic role of circulating MiRNAs in breast cancer: Implications on clinicopathological characters. Clin Biochem. 2018;56:47-54.
55. Swellam M, Zahran RFK, Ghonem SA, Abdel-Malak C. Serum MiRNA-27a as potential diagnostic nucleic marker for breast cancer. Arch Physiol Biochem. 2021;127(1):90-6.
56. Yousif AA, Eisa HA, Nawar AM, Abd El-latif MS, Behiry EG. Study of serum microRNA-99a relative expression as a diagnostic and prognostic noninvasive biomarker of breast cancer in Egyptian females. Gene Reports. 2020;19:100593.
57. Diansyah MN, Prayogo AA, Sedana MP, Savitri M, Zaky Romadhon P, Niken Ayu Amrita P, et al. Early detection breast cancer: role of circulating plasma miRNA-21 expression as a potential screening biomarker. Turk J Med Sci. 2021;51(2): 562-9.
58. Souza KCB, Evangelista AF, Leal LF, Souza CP, Vieira RA, Causin RL, et al. Identification of Cell-Free Circulating MicroRNAs for the Detection of Early Breast Cancer and Molecular Subtyping. J Oncol. 2019;2019:8393769.
59. Canatan D, Sönmez Y, Yılmaz Ö, Çim A, Coşkun H, Sezgin Göksu S, et al. MicroRNAs as biomarkers for breast cancer. Acta Biomed. 2021;92(2): e2021028.
60. El-Fattah AAA, Sadik NAH, Shaker OG, Mohamed Kamal A, Shahin NN. Serum Long Non-Coding RNAs PVT1, HOTAIR, and NEAT1 as Potential Biomarkers in Egyptian Women with Breast Cancer. Biomolecules. 2021;11(2)301.
61. Elhelbawy NG, Zaid IF, Khalifa AA, Gohar SF, Fouda EA. miRNA-148a and miRNA-30c expressions as potential biomarkers in breast cancer patients. Biochem Biophys Rep. 2021;27:101060.
62. Mahmoud MM, Sanad EF, Elshimy RAA, Hamdy NM. Competitive Endogenous Role of the LINC00511/miR-185-3p Axis and miR-301a-3p From Liquid Biopsy as Molecular Markers for Breast Cancer Diagnosis. Front Oncol. 2021;11:749753.
63. Majumder M, Ugwuagbo KC, Maiti S, Lala PK, Brackstone M. Pri-miR526b and Pri-miR655 Are Potential Blood Biomarkers for Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(15)3838.
64. Mohamed AA, Allam AE, Aref AM, Mahmoud MO, Eldesoky NA, Fawazy N, et al. Evaluation of Expressed MicroRNAs as Prospective Biomarkers for Detection of Breast Cancer. Diagnostics (Basel). 2022;12(4)789.
65. Ali M, El Gayar D, Hany N, Ezzat AH, Zeyada R. MicroRNA 21 and microRNA 10b: early diagnostic biomarkers of breast cancer in Egyptian females. J Egypt Natl Canc Inst. 2022;34(1):16.
66. Ameli-Mojarad M, Ameli-Mojarad M, Nourbakhsh M, Nazemalhosseini-Mojarad E. Circular RNA hsa_circ_0005046 and hsa_circ_0001791 May Become Diagnostic Biomarkers for Breast Cancer Early Detection. J Oncol. 2021;2021:2303946.
67. Bakr NM, Mahmoud MS, Nabil R, Boushnak H, Swellam M. Impact of circulating miRNA-373 on breast cancer diagnosis through targeting VEGF and cyclin D1 genes. J Genet Eng Biotechnol. 2021;19(1):84.
68. Liu D, Li B, Shi X, Zhang J, Chen AM, Xu J, et al. Cross-platform genomic identification and clinical validation of breast cancer diagnostic biomarkers. Aging (Albany NY). 2021;13(3):4258-73.
69. Li X, Zou W, Wang Y, Liao Z, Li L, Zhai Y, et al. Plasma-based microRNA signatures in early diagnosis of breast cancer. Mol Genet Genomic Med. 2020;8(5):e1092.
70. Li M, Zou X, Xia T, Wang T, Liu P, Zhou X, et al. A five-miRNA panel in plasma was identified for breast cancer diagnosis. Cancer Med. 2019;8(16):7006-17.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

71. Fang R, Zhu Y, Hu L, Khadka VS, Ai J, Zou H, et al. Plasma MicroRNA Pair Panels as Novel Biomarkers for Detection of Early Stage Breast Cancer. Front Physiol. 2018;9:1879.
72. Raheem AR, Abdul-Rasheed OF, Al-Naqqash MA. The diagnostic power of circulating micro ribonucleic acid 34a in combination with cancer antigen 15-3 as a potential biomarker of breast cancer. Saudi Med J. 2019;40(12):1218-26.
73. Jang JY, Kim YS, Kang KN, Kim KH, Park YJ, Kim CW. Multiple microRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis. Mol Clin Oncol. 2021;14(2):31.
74. Adam-Artigues A, Garrido-Cano I, Carbonell-Asins JA, Lameirinhas A, Simón S, Ortega-Morillo B, et al. Identification of a Two-MicroRNA Signature in Plasma as a Novel Biomarker for Very Early Diagnosis of Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(11).
75. Itani MM, Nassar FJ, Tfayli AH, Talhouk RS, Chamandi GK, Itani ARS, et al. A Signature of Four Circulating microRNAs as Potential Biomarkers for Diagnosing Early-Stage Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2021;22(11).
76. Jang JY, Ko EY, Jung JS, Kang KN, Kim YS, Kim CW. Evaluation of the Value of Multiplex MicroRNA Analysis as a Breast Cancer Screening in Korean Women under 50 Years of Age with a High Proportion of Dense Breasts. J Cancer Prev. 2021;26(4):258-65.
77. Lopes BC, Braga CZ, Ventura FV, de Oliveira JG, Kato-Junior EM, Bordin-Junior NA, Zuccari D. miR-210 and miR-152 as Biomarkers by Liquid Biopsy in Invasive Ductal Carcinoma. J Pers Med. 2021;11(1).
78. Sadeghi H, Kamal A, Ahmadi M, Najafi H, Sharifi Zarchi A, Haddad P, et al. A novel panel of blood-based microRNAs capable of discrimination between benign breast disease and breast cancer at early stages. RNA Biol. 2021;18(sup2):747-56.
79. Yu Y, Zheng W, Ji C, Wang X, Chen M, Hua K, et al. Tumor-Derived circRNAs as Circulating Biomarkers for Breast Cancer. Front Pharmacol. 2022;13:811856.
80. Zhang K, Wang YY, Xu Y, Zhang L, Zhu J, Si PC, et al. A two-miRNA signature of upregulated miR-185-5p and miR-362-5p as a blood biomarker for breast cancer. Pathol Res Pract. 2021;222:153458.
81. Kubeczko M, Tudrej P, Tyszkiewicz T, Krzywon A, Oczko-Wojciechowska M, JarzĄb M. Liquid biopsy utilizing miRNA in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Oncol Lett. 2024;27(4):181.
82. Swellam M, Saad EA, Sabry S, Denewer A, Abdel Malak C, Abouzid A. Alterations of PTEN and SMAD4 methylation in diagnosis of breast cancer: implications of methyl II PCR assay. J Genet Eng Biotechnol. 2021;19(1):54.
83. Liu C, Sun B, Xu B, Meng X, Li L, Cong Y, et al. A panel containing PD-1, IL-2Rα, IL-10, and CA15-3 as a biomarker to discriminate breast cancer from benign breast disease. Cancer Manag Res. 2018;10:1749-61.
84. Salta S, S PN, Fontes-Sousa M, Lopes P, Freitas M, Caldas M, et al. A DNA Methylation-Based Test for Breast Cancer Detection in Circulating Cell-Free DNA. J Clin Med. 2018;7(11)420.
85. Murillo Carrasco A, Acosta O, Ponce J, Cotrina J, Aguilar A, Araujo J, et al. PUM1 and RNase P genes as potential cell-free DNA markers in breast cancer. J Clin Lab Anal. 2021;35(4):e23720.
86. Liu J, Zhao H, Huang Y, Xu S, Zhou Y, Zhang W, et al. Genome-wide cell-free DNA methylation analyses improve accuracy of noninvasive diagnostic imaging for early-stage breast cancer. Mol Cancer. 2021;20(1):36.
87. Elhelaly R, Effat N, Hegazy MAE, Abdelwahab K, Hamdy O, Abo Hashem EM, Elzehery RR. Circulating Cell Free DNA and DNA Integrity Index as Discriminating Tools between Breast Cancer and Benign Breast Disease. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(2):545-52.
88. Han BW, Cai GX, Liu Q, Yang X, Guo ZW, Huang LM, et al. Noninvasive discrimination of benign and malignant breast lesions using genome-wide nucleosome profiles of plasma cell-free DNA. Clin Chim Acta. 2021;520:95-100.
89. Zhang X, Zhao W, Wei W, You Z, Ou X, Sun M, et al. Parallel Analyses of Somatic Mutations in Plasma Circulating Tumor DNA (ctDNA) and Matched Tumor Tissues in Early-Stage Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(21):6546-53.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

90. Bortul M, Giudici F, Tierno D, Generali D, Scomersi S, Grassi G, et al. A Case-Control Study by ddPCR of ALU 260/111 and LINE-1 266/97 Copy Number Ratio in Circulating Cell-Free DNA in Plasma Revealed LINE-1 266/97 as a Potential Biomarker for Early Breast Cancer Detection. Int J Mol Sci. 2023;24(10)8520.
91. Stergiopoulou D, Markou A, Strati A, Zavridou M, Tzanikou E, Mastoraki S, et al. Comprehensive liquid biopsy analysis as a tool for the early detection of minimal residual disease in breast cancer. Scientific Reports. 2023;13(1):1258.
92. Cani AK, Dolce EM, Darga EP, Hu K, Liu CJ, Pierce J, et al. Serial monitoring of genomic alterations in circulating tumor cells of ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer: feasibility of precision oncology biomarker detection. Mol Oncol. 2022;16(10):1969-85.
93. Wu Q, Zheng H, Gu J, Cheng Y, Qiao B, Wang J, et al. Detection of folate receptor-positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis, prognostication, and therapeutic monitoring in breast cancer. J Clin Lab Anal. 2022;36(1): e24180.
94. Cani AK, Hayes DF. Breast Cancer Circulating Tumor Cells: Current Clinical Applications and Future Prospects. Clinical Chemistry. 2024;70(1):68-80.
95. Shi W, Jin X, Wang Y, Zhang Q, Yang L. High serum exosomal long non-coding RNA DANCR expression confers poor prognosis in patients with breast cancer. J Clin Lab Anal. 2022;36(3):e24186.
96. Wang B, Mao JH, Wang BY, Wang LX, Wen HY, Xu LJ, et al. Exosomal miR-1910-3p promotes proliferation, metastasis, and autophagy of breast cancer cells by targeting MTMR3 and activating the NF-κB signaling pathway. Cancer Lett. 2020;489:87-99.
97. Gautam SK, Khan P, Natarajan G, Atri P, Aithal A, Ganti AK, et al. Mucins as Potential Biomarkers for Early Detection of Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(6)1640.
98. Wang M, Wang Y, Tian X, Wang Q, Huang H, Lu X, et al. Diagnostic and predictive value of liquid biopsy-derived exosome miR-21 for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Mol Diagn. 2023;23(4):315-24.
99. Yoshikawa M, Iinuma H, Umemoto Y, Yanagisawa T, Matsumoto A, Jinno H. Exosome-encapsulated microRNA-223-3p as a minimally invasive biomarker for the early detection of invasive breast cancer. Oncol Lett. 2018;15(6):9584-92.
100. Ozawa PMM, Vieira E, Lemos DS, Souza ILM, Zanata SM, Pankievicz VC, et al. Identification of miRNAs Enriched in Extracellular Vesicles Derived from Serum Samples of Breast Cancer Patients. Biomolecules. 2020;10(1)150.
101. Liu M, Mo F, Song X, He Y, Yuan Y, Yan J, et al. Exosomal hsa-miR-21-5p is a biomarker for breast cancer diagnosis. PeerJ. 2021;9:e12147.
102. Kim MW, Park S, Lee H, Gwak H, Hyun KA, Kim JY, et al. Multi-miRNA panel of tumor-derived extracellular vesicles as promising diagnostic biomarkers of early-stage breast cancer. Cancer Sci. 2021;112(12):5078-87.
103. Alharthi SD, Kanniyappan H, Prithweeraj S, Bijukumar D, Mathew MT. Proteomic-based electrochemical noninvasive biosensor for early breast cancer diagnosis. Int J Biol Macromol. 2023;253(Pt 4):126681.
104. Ryu JM, Kang D, Cho J, Lee JE, Kim SW, Nam SJ, et al. Prognostic Impact of Elevation of Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) in Patients With Early Breast Cancer With Normal Serum CA15-3 Level. J Breast Cancer. 2023;26(2):126-35.
105. Fredolini C, Pathak KV, Paris L, Chapple KM, Tsantilas KA, Rosenow M, et al. Shotgun proteomics coupled to nanoparticle-based biomarker enrichment reveals a novel panel of extracellular matrix proteins as candidate serum protein biomarkers for early-stage breast cancer detection. Breast Cancer Res. 2020;22(1): 135.
106. Zografos E, Anagnostopoulos AK, Papadopoulou A, Legaki E, Zagouri F, Marinos E, et al. Serum Proteomic Signatures of Male Breast Cancer. Cancer Genomics Proteomics. 2019;16(2):129-37.
107. Giri K, Mehta A, Ambatipudi K. In search of the altering salivary proteome in metastatic breast and ovarian cancers. FASEB Bioadv. 2019;1(3):191-207.
108. Bartkowiak K, Heidrich I, Kwiatkowski M, Banys-Paluchowski M, Andreas A, Wurlitzer M, et al. Circulating Cellular

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

Communication Network Factor 1 Protein as a Sensitive Liquid Biopsy Marker for Early Detection of Breast Cancer. Clin Chem. 2022;68(2):344-53.
109. Griñán-Lisón C, Olivares-Urbano MA, Jiménez G, López-Ruiz E, Del Val C, Morata-Tarifa C, et al. miRNAs as radio-response biomarkers for breast cancer stem cells. Molecular oncology. 2020;14(3):556-70.
110. Xiao R, Liu C, Zhang B, Ma L. Tumor-educated platelets as a promising biomarker for blood-based detection of renal cell carcinoma. Frontiers in Oncology. 2022;12:844520.
111. Fazilat A, Didla SR, Chakravarty M, Wajid S. Molecular Characterization of Insulin Gene in Diabetic Foot Ulcer Patients: A Pilot Study from Bengal Bay Coastal Origin. Indian Journal of Science and Technology. 2016;9:48.
112. Salvador-Coloma C, Santaballa A, Sanmartín E, Calvo D, García A, Hervás D, et al. Immunosuppressive profiles in liquid biopsy at diagnosis predict response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. European Journal of Cancer. 2020;139:119-34.
113. GJG S, Wurdinger T. Tumor-educated platelets. Blood. 2019;133(22):2359-64.
114. Sol N, GJG S, Vancura A, Tjerkstra M, Leurs C, Rustenburg F, et al. Tumor-educated platelet RNA for the detection and (pseudo) progression monitoring of glioblastoma. Cell Reports Medicine. 2020;1(7)10101.
115. Ergin S, Kherad N, Alagoz M. RNA sequencing and its applications in cancer and rare diseases. Molecular Biology Reports. 2022:1-9.
116. Wan JC, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nature Reviews Cancer. 2017;17(4):223-38.
117. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013;38(1):23-38.
118. Li Y, Tollefsbol TO. DNA methylation detection: bisulfite genomic sequencing analysis. Epigenetics protocols. 2011:11-21.
119. Chin YM, Shibayama T, Chan HT, Otaki M, Hara F, Kobayashi T, et al. Serial circulating tumor DNA monitoring of CDK4/6 inhibitors response in metastatic breast cancer. Cancer Science. 2022; 113(5):1808-20.
120. Wang Y, Lin L, Li L, Wen J, Chi Y, Hao R, et al. Genetic landscape of breast cancer and mutation tracking with circulating tumor DNA in Chinese women. Aging (Albany NY). 2021;13(8):11860.
121. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease—latest advances and implications for cure. Nature Reviews Clinical Oncology. 2019;16(7):409-24.
122. Gerratana L, Davis AA, Zhang Q, Basile D, Rossi G, Strickland K, et al. Longitudinal dynamics of circulating tumor cells and circulating tumor DNA for treatment monitoring in metastatic breast cancer. JCO Precision Oncology. 2021;5: 943-52.
123. Yan Y-y, Guo Q-r, Wang F-h, Adhikari R, Zhu Z-y, Zhang H-y, et al. Cell-free DNA: hope and potential application in cancer. Frontiers in cell and developmental biology. 2021;9:639233.
124. Adashek JJ, Janku F, Kurzrock R. Signed in blood: circulating tumor DNA in cancer diagnosis, treatment and screening. Cancers. 2021;13(14):3600.
125. Singer BD. A practical guide to the measurement and analysis of DNA methylation. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2019;61(4):417-28.
126. Ramirez-Garrastacho M, Bajo-Santos C, Line A, Martens-Uzunova ES, de la Fuente JM, Moros M, et al. Extracellular vesicles as a source of prostate cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research. British journal of cancer. 2022;126(3):331-50.
127. Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells. 2019;8(7):727.
128. Fazilat A, Didla SR, Chitti S, Joshi M. Evaluation of Genetic Damage in Tobacco Chewing Population by In-vitro SCE Assay: a Review from Coastal Andhra Population. Indian Journal of Science and Technology. 2015;8(12):1.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

129. Lin D, Shen L, Luo M, Zhang K, Li J, Yang Q, et al. Circulating tumor cells: Biology and clinical significance. Signal transduction and targeted therapy. 2021;6(1):404.
130. Harouaka R, Kang Z, Zheng S-Y, Cao L. Circulating tumor cells: advances in isolation and analysis, and challenges for clinical applications. Pharmacology & therapeutics. 2014;141(2):209-21.
131. Mohan S, Chemi F, Brady G. Challenges and unanswered questions for the next decade of circulating tumour cell research in lung cancer. Translational Lung Cancer Research. 2017;6(4):454.
132. Pierga J-Y, Hajage D, Bachelot T, Delaloge S, Brain E, Campone M, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. Annals of oncology. 2012;23(3):618-24.
133. Horimoto Y, Tokuda E, Murakami F, Uomori T, Himuro T, Nakai K, et al. Analysis of circulating tumour cell and the epithelial mesenchymal transition (EMT) status during eribulin-based treatment in 22 patients with metastatic breast cancer: a pilot study. Journal of translational medicine. 2018;16(1):1-8.
134. Brisotto G, Biscontin E, Rossi E, Bulfoni M, Piruska A, Spazzapan S, et al. Dysmetabolic circulating tumor cells are prognostic in metastatic breast cancer. Cancers. 2020;12(4):1005.
135. Jakabova A, Bielcikova Z, Pospisilova E, Petruzelka L, Blasiak P, Bobek V, Kolostova K. Characterization of circulating tumor cells in early breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2021;13: 17588359211028492.
136. Papadaki MA, Koutsopoulos AV, Tsoulfas PG, Lagoudaki E, Aggouraki D, Monastirioti A, et al. Clinical relevance of immune checkpoints on circulating tumor cells in breast cancer. Cancers. 2020;12(2): 376.
137. Papadaki MA, Monastirioti A, Apostolopoulou CA, Aggouraki D, Papadaki C, Michaelidou K, et al. TLR4 and pSTAT3 Expression on Circulating Tumor Cells (CTCs) and Immune Cells in the Peripheral Blood of Breast Cancer Patients: Prognostic Implications. Cancers. 2022;14(4):1053.
138. Lee C-H, Hsieh JC-H, Wu TM-H, Yeh T-S, Wang H-M, Lin Y-C, et al. Baseline circulating stem-like cells predict survival in patients with metastatic breast Cancer. BMC cancer. 2019;19:1-10.
139. Chen Z, Sun T, Yang Z, Zheng Y, Yu R, Wu X, et al. Monitoring treatment efficacy and resistance in breast cancer patients via circulating tumor DNA genomic profiling. Molecular genetics & genomic medicine. 2020;8(2):e1079.
140. Raimondi L, Raimondi FM, Pietranera M, Di Rocco A, Di Benedetto L, Miele E, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with KRAS mutated-metastatic breast cancer and resistance to CDK4/6 inhibitors. Cancers. 2021;13(8):1928.
141. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Baek R, Jakobsen K, Meldgaard P, Folkersen B, et al. Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. Molecular oncology. 2016;10(10):1595-602.
142. Xie C, Ji N, Tang Z, Li J, Chen Q. The role of extracellular vesicles from different origin in the microenvironment of head and neck cancers. Molecular cancer. 2019;18:1-15.
143. Landegren U, Hammond M. Cancer diagnostics based on plasma protein biomarkers: hard times but great expectations. Molecular oncology. 2021; 15(6):1715-26.
144. Ding Z, Wang N, Ji N, Chen Z-S. Proteomics technologies for cancer liquid biopsies. Molecular Cancer. 2022;21(1):53.
145. Yang Y, Zhang H, Zhang M, Meng Q, Cai L, Zhang Q. Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. Oncology Letters. 2017;14(6):7549-56.
146. Laessig D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, Stieber P. Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients. Anticancer research. 2007;27(4A):1963-8.
147. Martinez-Dominguez MV, Zottel A, Šamec N, Jovčevska I, Dincer C, Kahlert UD, Nickel A-C. Current technologies for

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]

RNA-directed liquid diagnostics. Cancers. 2021;13(20):5060.

148. Drokow EK, Sun K, Ahmed HAW, Akpabla GS, Song J, Shi M. Circulating microRNA as diagnostic biomarkers for haematological cancers: a systematic review and meta-analysis. Cancer Management and Research. 2019:4313-26.

149. Shivapurkar N, Vietsch EE, Carney E, Isaacs C, Wellstein A. Circulating microRNAs in patients with hormone receptor-positive, metastatic breast cancer treated with dovitinib. Clinical and translational medicine. 2017;6(1):1-10.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/ijbd.17.3.55]