الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

الخزعات السائلة: التطورات في الكشف المبكر عن السرطان

Liquid biopsies: Advances in early cancer detection

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب:

ياسر صالح عبد الكريم

تسنيم سردار محمد

غنى محمود الصباغ

إشراف الدكتورة:

رندة وانلي

.....

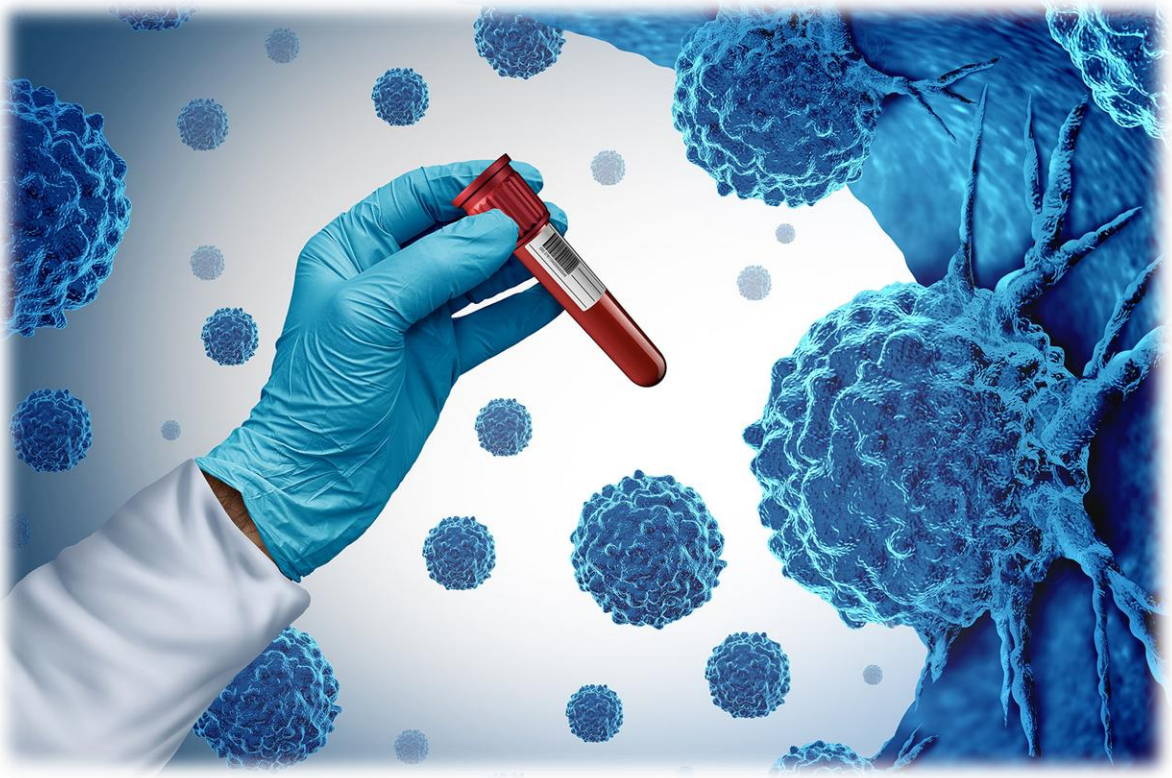
2025_2026

الفهرس:

العنوان:	رقم الصفحة:
المقدمة	٣
تعريف الخزعات السائلة	٥
أبرز مكونات الخزعة السائلة:	٥
الخصائص العامة للخزعة السائلة:	٧
آلية عمل الخزعة السائلة:	٧
أنواع العينات الممكن تحليلها:	٧
الفروق بين cfDNA وctDNA:	٨
المؤشرات الحيوية المستخدمة في الخزعات السائلة:	٨
التطبيقات السريرية للخزعات السائلة:	١٤
المقارنة بين الخزعات السائلة والخزعات التقليدية:	١٧
التحديات الحالية في استخدام الخزعات السائلة:	٢٠
أحدث الأبحاث والتوجهات المستقبلية في مجال الخزعات السائلة:	٢٣
الخاتمة والتوصيات:	٢٦
المراجع:	٢٨

1. المقدمة:

شهدت السنوات الأخيرة تحولًا كبيرًا في مقاربة تشخيص السرطان، حيث أفسحت التكنولوجيا الحيوية وتقنيات التحليل الجزيئي المجال لظهور أدوات جديدة تُكمل أو حتى تُنافس الأساليب التقليدية. من بين هذه الأدوات، تبرز **الخزعات السائلة (Liquid Biopsies)**كواحدة من أكثر الابتكارات وعدًا في مجال الطب الدقيق (Precision Medicine)، لما توفره من معلومات حيوية حول الأورام دون الحاجة إلى تدخل جراحي مباشر .



تُعرَّف الخزعة السائلة على أنها تقنية تحليلية غير جراحية تعتمد على فحص سوائل الجسم، غالبًا الدم، لاكتشاف مواد مشتقة من الورم مثل الحمض النووي الورمي المنتشر(ctDNA) ، أو الخلايا السرطانية المنتشرة(CTCs) ، أو الحويصلات خارج الخلية(Exosomes) ، أو غيرها من المؤشرات الحيوية. وتوفر هذه التقنية بيانات جزيئية دقيقة عن الورم، يمكن من خلالها تتبع تطوره، وتحديد استجابته للعلاج، واكتشاف الانتكاسات في مراحلها المبكرة.

إن أحد أهم الأسباب التي دفعت المجتمع العلمي إلى تبني هذه التقنية هو محدودية الخزعات التقليدية. إذ إن الحصول على عينات نسيجية من بعض الأورام قد يكون صعبًا أو مستحيلاً في بعض الأحيان، كما أن هذه الخزعات لا تمثل إلا جزءًا محدودًا من الورم، في حين أن الورم قد يكون متغايرًا وراثيًا بين أجزاءه المختلفة. بالمقابل، توفر الخزعة السائلة **نظرة شاملة وديناميكية** على حالة الورم من خلال عينة دم واحدة يمكن تكرارها بسهولة.

تدخل الخزعة السائلة اليوم في العديد من مراحل الرعاية بالسرطان، ابتداءً من الكشف المبكر، مرورًا بتوجيه خيارات العلاج الجزيئي، وصولًا إلى مراقبة الاستجابة العلاجية وتقدير خطر الانتكاس. وقد باتت بعض اختبارات الخزعة السائلة معتمدة سريريًا، لا سيما في أنواع معينة من السرطان مثل سرطان الرئة والثدي والقولون، مع تسارع في الأبحاث لاستخدامها في أنواع أخرى.

ومع كل هذا التقدم، لا تزال هناك تحديات تقنية وتنظيمية وعلمية تواجه التطبيق الواسع للخزعات السائلة، مثل انخفاض تركيز المؤشرات الحيوية، وتباين نتائج التحاليل بين المختبرات، وغياب معايير موحدة عالمية. كما تثير هذه التقنية قضايا تتعلق بالأخلاقيات الطبية والخصوصية الوراثية، لا سيما عند استخدامها في الكشف المبكر أو في التحليل الشامل للورم.

<u>في هذا البحث، سنستعرض</u>:

- المفاهيم الأساسية للخزعات السائلة
- المؤشرات الحيوية الرئيسية المستخدمة فيها
- الاستخدامات السريرية الحالية والمستقبلية
- المقارنة بينها وبين الخزعات النسيجية التقليدية
- التحديات التقنية والتنظيمية
- أحدث ما توصلت إليه الأبحاث العلمية في هذا المجال

ويأتي هذا العمل كمساهمة في نشر الوعي بأهمية هذه التقنية الواعدة، وتسليط الضوء على إمكانياتها وتحدياتها ضمن إطار أكاديمي متكامل.

2. تعريف الخزعة السائلة:

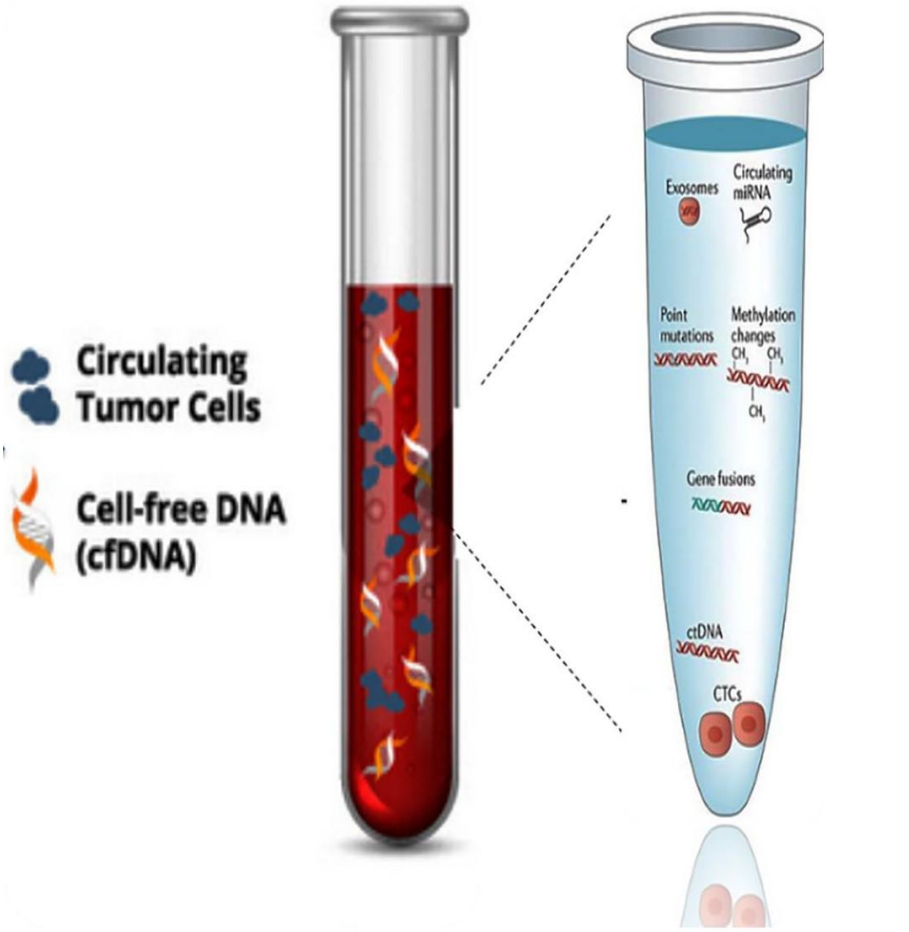


الخزعة السائلة هي تقنية تحليلية غير جراحية تهدف إلى جمع وتحليل مكونات مشتقة من الأورام السرطانية والتي تنتقل إلى سوائل الجسم، وخصوصًا الدم. على عكس الخزعة التقليدية التي تتطلب أخذ عينة من نسيج الورم مباشرة، يتم في الخزعة السائلة تحليل ما يُعرف باسم **المؤشرات الحيوية الورمية** (Tumor Biomarkers)التي تُفرز في الدورة الدموية من الخلايا السرطانية، سواء من الورم الأولي أو من النقائل.

وتُعتبر هذه التقنية من الأدوات الأساسية في "الطب الدقيق"، الذي يهدف إلى تخصيص العلاج تبعًا للخصائص الجزيئية لكل مريض. ويُتوقع أن تصبح الخزعة السائلة في المستقبل القريب جزءًا روتينيًا من بروتوكولات تشخيص السرطان ومراقبته، خاصة في المراحل المبكرة أو خلال فترات العلاج.

3. أبرز مكونات الخزعة السائلة:

تشمل المؤشرات الحيوية التي يمكن تحليلها عبر الخزعة السائلة:



- **الحمض النووي الخلوي المنتشر:(cfDNA)**
هو حمض نووي يتسرب من الخلايا المحتضرة أو الميتة إلى مجرى الدم. قد يكون مصدره خلايا طبيعية أو خلايا سرطانية.

- **الحمض النووي الورمي المنتشر:(ctDNA)**
هو جزء فرعي منcfDNA ، يأتي تحديدًا من الخلايا السرطانية، ويحمل طفرات جينية تعكس الخصائص الجينية للورم.

- **الخلايا السرطانية المنتشرة:(CTCs)**
هي خلايا تنفصل من الورم وتنتقل إلى مجرى الدم. وجودها يُعدّ مؤشرًا على احتمال تشكُّل نقائل في أعضاء أخرى.

- **الحويصلات خارج الخلوية:(Exosomes)**
جسيمات صغيرة تفرزها الخلايا وتحتوي على بروتينات، RNA، و .DNA
تُستخدم كوسيلة لنقل الإشارات بين الخلايا.

- **الميكروRNA:(miRNA)**
جزيئات RNA قصيرة غير مشفرة تلعب دورًا في تنظيم التعبير الجيني. تُظهر أنماط تعبيرها تغيرات مميزة في أنواع السرطان المختلفة.

4. الخصائص العامة للخزعة السائلة:

- **غير جراحية:** لا تتطلب تدخلًا جراحيًا أو تخديرًا.
- **سهلة التكرار:** يمكن سحب عينات دم متعددة على فترات زمنية متقاربة.
- **ديناميكية :تتيح** تتبع تطور الورم عبر الزمن، على عكس الخزعة النسيجية الثابتة.
- **تعكس التغاير الورمي :بما** أنها تجمع محتوى جزيئيًا من مختلف مناطق الورم (والنقائل)، فهي أكثر تمثيلًا للتغاير الجيني بين أجزاء الورم المختلفة.

5. آلية عمل الخزعة السائلة:

تبدأ عملية الخزعة السائلة عادةً بسحب عينة دم من المريض. ثم يتم استخدام تقنيات متقدمة لعزل المؤشرات الحيوية وتحليلها. من أبرز هذه التقنيات:

- **تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)** ونسخه الرقمي(dPCR)
- **تسلسل الجيل التالي(NGS)**
- **التحليل الطيفي البروتيني**
- **الفصل الخلوي المغناطيسي أو المجهري لعزلCTCs**

ويعتمد اختيار التقنية على نوع المؤشر الحيوي المستهدف، ومدى دقة التحليل المطلوبة، وتكلفة الفحص.

6. أنواع العينات الممكن تحليلها:

رغم أن الدم هو السائل الأكثر استخدامًا في الخزعة السائلة، إلا أن هناك سوائل أخرى يمكن تحليلها في حالات خاصة:

- **السوائل الدماغية الشوكية(CSF):** خصوصًا في أورام الدماغ.
- **السوائل البلّورية(Pleural/Peritoneal Fluids) :** في حالات النقائل إلى الأغشية المصلية.
- **البول :**في بعض سرطانات المثانة أو الكلى.
- **اللعاب :**يستخدم في الدراسات على سرطانات الرأس والرقبة.

---

7. الفروق بين cfDNA وctDNA:

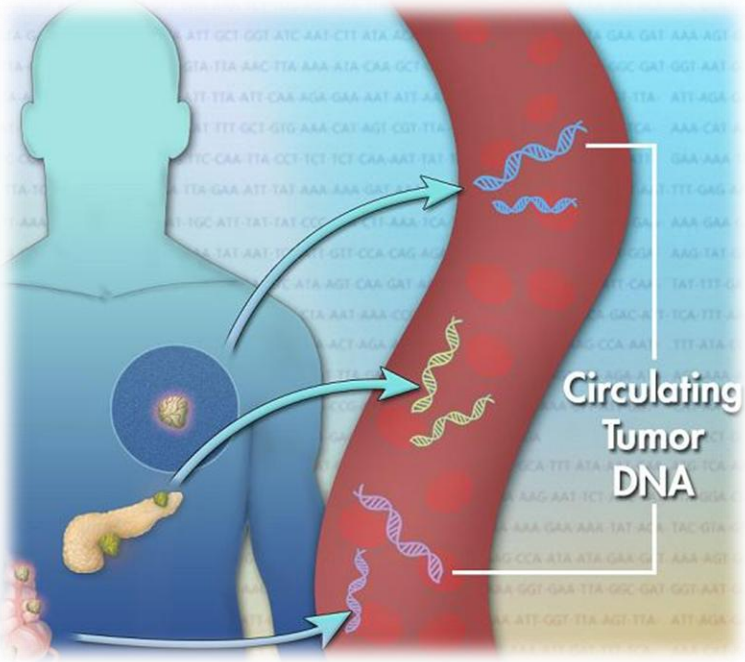
الخاصية	cfDNA	ctDNA
المصدر	خلايا الجسم بشكل عام	خلايا الورم السرطاني
التركيز في الدم	أعلى نسبيًا	منخفض نسبيًا
المحتوى الوراثي	لا يحمل طفرات سرطانية بالضرورة	يحتوي على طفرات وخصائص الورم
القيمة التشخيصية	محدودة	عالية جدًا

---

8. المؤشرات الحيوية المستخدمة في الخزعات السائلة:

تمثل **المؤشرات الحيوية الورمية** الأساس العلمي لتقنية الخزعة السائلة. وهي جزيئات مشتقة من الورم يمكن قياسها كمياً أو نوعياً في سوائل الجسم، وتشير إلى وجود أو تطور أو استجابة الورم للعلاج.

تختلف أنواع المؤشرات الحيوية باختلاف المصدر، البنية الجزيئية، وطريقة التحليل، ويمكن تقسيمها إلى خمس فئات رئيسية:



1.الحمض النووي الورمي المنتشر(ctDNA)

يُعد **ctDNA** من أهم المؤشرات الحيوية المستخدمة في الخزعات السائلة. وهو جزء من **cfDNA** يتسرب إلى الدورة الدموية من الخلايا السرطانية، ويحمل توقيعًا جينيًا دقيقًا يعكس التغيرات الجينية والطفرة الوراثية للورم.

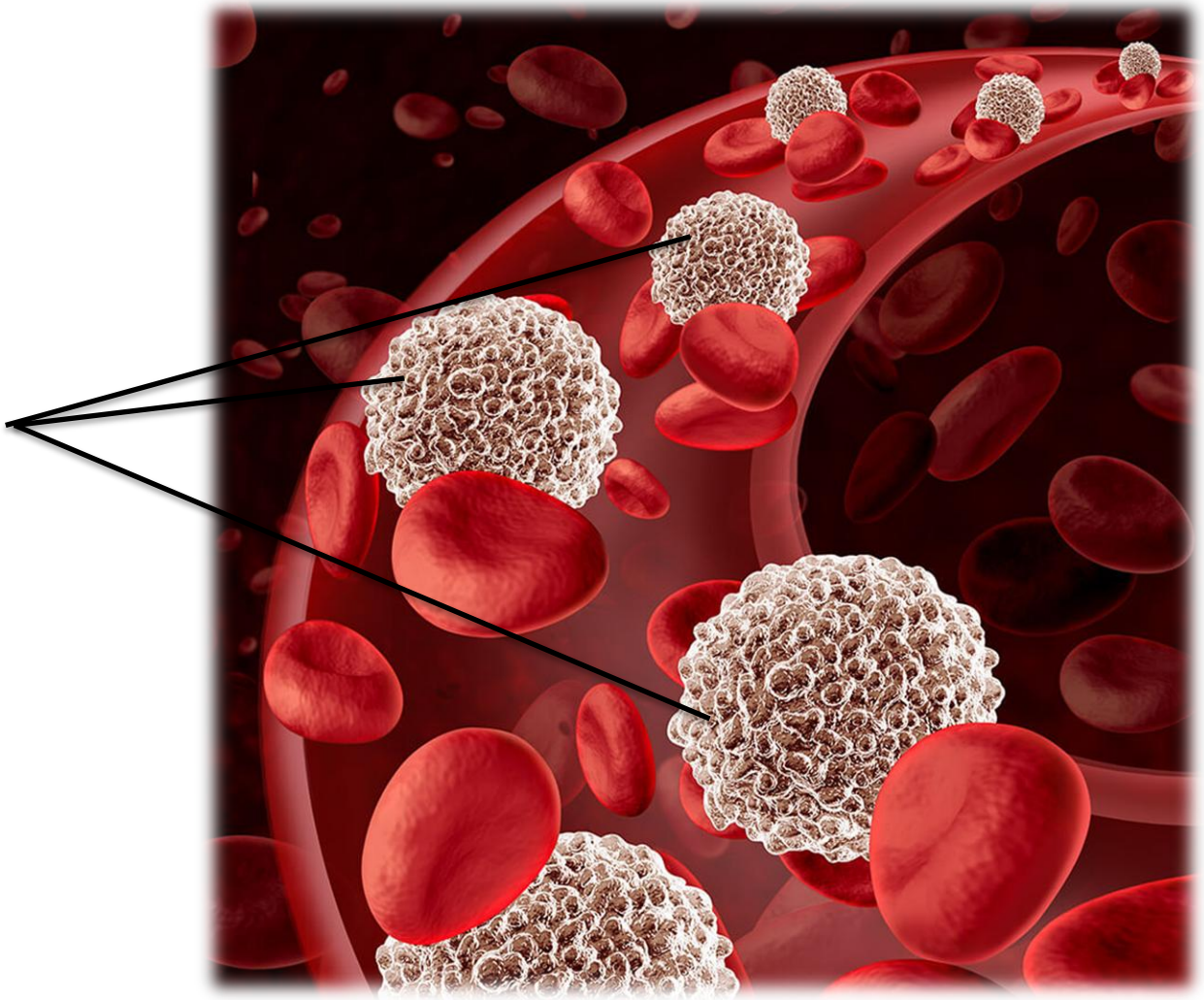
الخصائص:

- عمر نصفه قصير (حوالي ساعتين)
- يحمل طفرات فريدة: مثلEGFR ، KRAS، BRAF
- يمكن استخدامه للكشف عن الورم أو تطوره أو مقاومته للعلاج

التطبيقات:

- الكشف عن الطفرات القابلة للعلاج
- مراقبة العبء الورمي بمرور الوقت
- تقييم وجود مرض متبقٍ مجهري(MRD)

2.الخلايا الورمية المنتشرة(CTCs)



هي خلايا مفردة أو مجموعات خلوية تنفصل من الورم وتدخل مجرى الدم. ووجودها يُعتبر مؤشراً مبكرًا لاحتمالية تشكل النقائل.

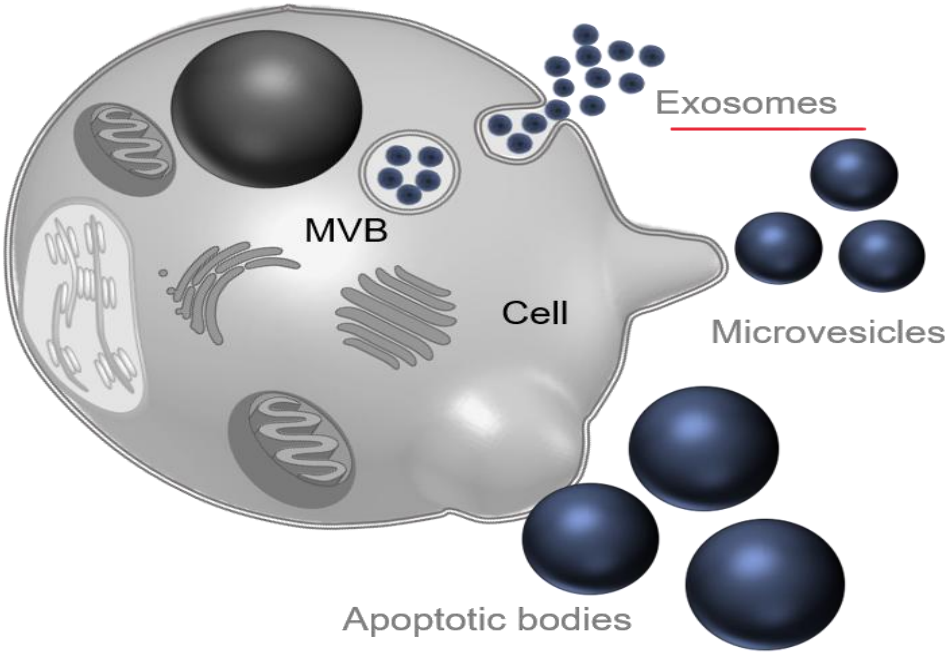
الخصائص:

- نادرة جدًا (خلية واحدة من بين ملايين الخلايا الدموية)
- صعبة العزل وتتطلب أجهزة متقدمة
- توفر معلومات فينوتيبية وبروتينية عن الورم، خلافًا لـ ctDNA الذي يعطي معلومات جينية فقط

التطبيقات:

- الإنذار العام والتنبؤ بخطر الوفاة
- تقييم فعالية العلاج الكيميائي
- دراسات مقاومة الأدوية

3.الحويصلات خارج الخلوية(Exosomes)



هي جسيمات صغيرة تُفرز من جميع أنواع الخلايا، بما فيها الخلايا الورمية، وتُحمل محتويات بروتينية و RNAو.DNA

الخصائص:

- حجمها بين ٣٠-١٥٠ نانومتر
- محمية من التحلل الأنزيمي بفضل غشائها الدهني
- محتواها يعكس طبيعة الخلية الأم

التطبيقات:

- الكشف المبكر عن السرطان
- التمييز بين الأنواع الورمية
- تقييم الاستجابة المناعية والعلاجية

4.الحمض النووي الريبي الصغير(miRNA)



يمثل **microRNA**جزيئات قصيرة غير مشفرة تنظم التعبير الجيني ما بعد النسخ. وقد ثبت تغير أنماط تعبيره في العديد من أنواع السرطان.

الخصائص:

- مستقرة جدًا في الدورة الدموية
- قابلة للكشف بواسطة PCR أو تسلسلRNA
- ترتبط طفراتها وتعبيرها غير الطبيعي بالورم

التطبيقات:

- التشخيص المبكر لسرطان الكبد، الثدي، والمبيض
- التنبؤ بالإنذار العام
- التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة

5.المؤشرات البروتينية

تشمل بروتينات تُفرز من الورم أو الخلايا المتأثرة به مثل:

- CA-125 (سرطان المبيض)
- PSA (سرطان البروستات)
- CEA (سرطان القولون)

رغم أن هذه المؤشرات تُستخدم منذ عقود، فإن دمجها مع المؤشرات الجزيئية الأخرى يحسن الدقة التشخيصية.

6.مقارنة بين المؤشرات الحيوية

المؤشر الحيوي	طبيعة الجزيء	المصدر	التقنية المستخدمة	القيمة السريرية
ctDNA	حمض نووي	الخلايا الورمية	NGS, PCR	طفرات جينية، MRD
CTCs	خلية كاملة	الورم	Cytometry, Microscopy	نقائل، مقاومة
Exosomes	حويصله نانوية	خلايا الورم	Ultracentrifuge, NanoSight	إشارات خلوية

القيمة السريرية	التقنية المستخدمة	المصدر	طبيعة الجزيء	المؤشر الحيوي
تنظيم جيني	qPCR, NGS	نواتج الورم	RNA صغير	miRNA
تقليدية	مؤشرات ELISA, Immunoassay	الورم أو الجسم المضيف	بروتينات	البروتينات

9. التطبيقات السريرية للخزعات السائلة:

لقد أصبحت الخزعات السائلة أداةً فعالة في تحسين إدارة مرضى السرطان، حيث توسّعت تطبيقاتها السريرية من التشخيص إلى التنبؤ، ومن توجيه العلاج إلى مراقبة فعاليته، وصولاً إلى تقييم احتمال حدوث الانتكاسة. ويعتمد استخدام الخزعة السائلة سريريًا على مدى توفر المؤشرات الحيوية المناسبة، وحساسية التقنيات التحليلية المستخدمة، وتكامل النتائج مع السياق الإكلينيكي العام.

1.الكشف المبكر عن السرطان

تُعدّ المرحلة المبكرة من السرطان الأنسب للتدخل العلاجي الفعّال، حيث ترتفع معدلات الشفاء بشكل كبير. لكن التحدي يكمن في محدودية الأعراض وعدم فعالية أدوات الكشف التقليدية.

أظهرت العديد من الدراسات أن الخزعة السائلة يمكن أن تكتشف التغيرات الجينية الدقيقة، مثل الطفرات أو التعديلات فوق الجينية ,(epigenetic) قبل ظهور الأورام على التصوير الشعاعي.

أمثلة:

- تحليل miRNA للكشف عن سرطان المبيض مبكرًا.

- اختبار *Galleri*الذي يمكنه الكشف عن أكثر من ٥٠ نوعًا من السرطان من خلال تحليل دم واحد باستخدام ctDNA .

2.توجيه العلاج الجزيئي(Targeted Therapy)

تُعد الطفرات الجينية القابلة للعلاج حجر الزاوية في العلاج الجزيئي الموجه، والخزعة السائلة توفر وسيلة ممتازة لاكتشاف هذه الطفرات، حتى عندما يتعذر الحصول على خزعة نسيجية.

أمثلة سريرية معتمدة:

- طفرات *EGFR*في سرطان الرئة غير صغير الخلايا(NSCLC)
- طفرات *BRAF*في سرطان الجلد الميلانيني
- طفرات *PIK3CA*في سرطان الثدي

الخزعة السائلة تتيح تكرار التحليل عند الحاجة، مما يساعد في تحديث الخطة العلاجية استجابة لتغيرات الورم.

3.مراقبة الاستجابة للعلاج

تمثل مراقبة تطور المرض خلال العلاج أمرًا بالغ الأهمية لتحديد فعالية العلاج مبكرًا، وتعديل الاستراتيجية في الوقت المناسب. تقيس الخزعة السائلة العبء الورمي (Tumor Burden)عبر تتبع مستويات ctDNA أو.CTCs

مؤشرات التحسن:

- انخفاض = ctDNA استجابة إيجابية للعلاج
- ثبات أو زيادة = ctDNA مقاومة أو تقدم المرض

مثال عملي:
في سرطان القولون والمستقيم، أظهرت دراسات أن انخفاض ctDNA بنسبة 90%<بعد العلاج الكيميائي ارتبط ببقاء أطول وخطر أقل للانتكاس.

4.الكشف عن الانتكاسة والمرض المتبقي المجهري(MRD)

في العديد من أنواع السرطان، يمكن أن تبقى خلايا سرطانية نائمة بعد العلاج الجراحي أو الكيماوي، دون أن تظهر في التصوير. الخزعة السائلة توفر طريقة فعالة للكشف عن هذه الخلايا.

التطبيق السريري:

- في سرطان القولون، أظهرت دراسة أن المرضى الذين كانوا +ctDNA بعد الجراحة معرضون للانتكاس بمعدل ٧٠٪، مقارنة بـ ١٠٪ في.-ctDNA

وهذا يسمح بإعطاء علاج إضافي موجه في الوقت المناسب.

5.التنبؤ بالإنذار العام للمرض

ارتفاع مستويات ctDNA أو CTCs في الدم غالبًا ما يكون مؤشرًا سلبيًا على سير المرض. وقد ارتبطت هذه المؤشرات بـ:

- معدل بقاء أقصر
- زيادة احتمالية النقائل
- مقاومة العلاجات التقليدية

ملاحظة:
في سرطان الثدي المنتشر، ارتبط ارتفاع عدد CTCs (>5 خلايا في ٧,٥ مل من الدم) بانخفاض معدل البقاء بشكل ملحوظ.

6.مراقبة العلاجات المناعية

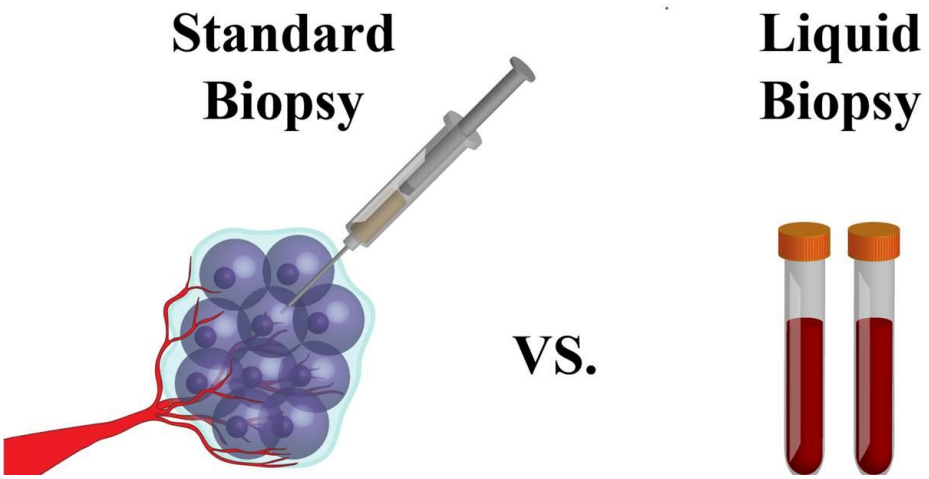
أصبحت العلاجات المناعية حجر أساس في علاج العديد من السرطانات، لكن الاستجابة لها تختلف بين المرضى. تُستخدم الخزعة السائلة لرصد التغيرات في:

- PD-L1 expression
- TMB (Tumor Mutational Burden)
- مؤشرات الالتهاب الورمية: وهي تُعطي فكرة مبكرة عن فعالية العلاج المناعي قبل ظهور التغيرات الإشعاعية.

---

10. المقارنة بين الخزعات السائلة والخزعات التقليدية:

تمثل الخزعات النسيجية التقليدية الأساس التاريخي لتشخيص السرطان، حيث يعتمد الأطباء على تحليل عينة من نسيج الورم لتحديد نوعه، درجته، وتغيراته الجزيئية. ورغم موثوقيتها، فإن الخزعة التقليدية تُعد إجراءً جراحيًا، محدودًا بالمكان والزمان، وقد لا يُعطي صورة كاملة عن التغاير الورمي. في المقابل، تتيح الخزعة السائلة تحليلًا ديناميكيًا لحالة الورم من خلال تحليل مكونات مشتقة من الورم تدور في مجرى الدم أو سوائل الجسم.



1.مقارنة من حيث الإجراء

العنصر	الخزعة النسيجية	الخزعة السائلة
طبيعة الإجراء	غزوي، جراحي أو شبه جراحي	غير غزوي، تحليل دم
المخاطر	عدوى، نزيف، ألم	منخفضة جدًا
الوقت المستغرق	أيام إلى أسابيع	24–72ساعة عادةً
القابلية للتكرار	محدودة بسبب المخاطر	قابلة للتكرار بسهولة

2.مقارنة من حيث التغطية الورمية

الخزعة النسيجية تمثل جزءًا موضعيًا من الورم، بينما الخزعة السائلة تُجمّع مكونات ورمية من جميع أنحاء الورم والنقائل المحتملة، مما يجعلها أكثر قدرة على كشف **التغاير الجيني.(Genetic Heterogeneity)**

مثال:

في حالات وجود مقاومة علاجية، قد لا تكون الطفرة المقاومة موجودة في الجزء المأخوذ في الخزعة النسيجية، لكنها تظهر بوضوح في ctDNA الموجود في الدم.

3.مقارنة من حيث المحتوى التحليلي

الخاصية	الخزعة النسيجية	الخزعة السائلة
التحليل النسيجي	متاح	غير متاح
التحليل الجيني	ممكن، لكن محدود	دقيق وشامل
دراسة البيئة الورمية	ممكن جزئيًا	غير ممكن

4.حالات تفضيل كل نوع

الخزعة النسيجية تُفضل عندما:

- يكون الورم صغيرًا جدًا ولا يُفرزctDNA
- يحتاج الطبيب إلى تحليل نسيجي مفصل
- لا تتوفر تقنيات تحليل متقدمة للخزعة السائلة

الخزعة السائلة تُفضل عندما:

- يصعب الوصول إلى الورم جراحيًا (مثل الدماغ، الرئة، العمود الفقري)
- يُراد متابعة تطور الورم بمرور الوقت
- تكون الحالة الصحية للمريض لا تتحمل الجراحة

5.تكامل الطريقتين

يُجمع العديد من الخبراء على أن الخزعتين **مكملتان لبعضهما البعض** .فبينما توفر الخزعة التقليدية الأساس التشخيصي والمورفولوجي للورم، تتيح الخزعة السائلة **مراقبة متواصلة وديناميكية** للتغيرات الجينية والاستجابة للعلاج.

توصية شائعة:
ابدأ بالخزعة النسيجية لتشخيص أولي، وتابع بالخزعة السائلة لمراقبة العلاج والتنبؤ بالانتكاسات.

11.التحديات الحالية في استخدام الخزعات السائلة:

رغم أن الخزعة السائلة تُعد من الابتكارات الثورية في عالم تشخيص السرطان، إلا أن تطبيقها الواسع لا يزال يواجه عددًا من التحديات. تتنوع هذه التحديات ما بين تقنية، تنظيمية، سريرية، واقتصادية. وفهم هذه القيود أمر أساسي لضمان الاستخدام الأمثل للخزعة السائلة وتطويرها في المستقبل القريب.

1.انخفاض تركيز المؤشرات الحيوية

من أبرز التحديات في الخزعة السائلة هو أن المؤشرات الحيوية مثل ctDNA و miRNAتوجد غالبًا **بتراكيز منخفضة جدًا**، خاصة في المراحل المبكرة من السرطان، أو في الأورام غير النشطة بيولوجيًا.

هذا يتطلب تقنيات تحليل فائقة الحساسية لتفادي النتائج السلبية الكاذبة

. (false negatives)

الحلول المقترحة:

- استخدام PCR الرقمي(dPCR)
- تحسين تقنيات العزل والاستخلاص

- دمج أكثر من مؤشر حيوي في التحليل الواحد

2.غياب المعايير الموحدة(Standardization)

لا توجد حتى اليوم معايير موحدة عالمية لطريقة:

- جمع العينات
- معالجتها
- تحليل المؤشرات
- تفسير النتائج

يؤدي ذلك إلى اختلاف كبير بين المختبرات، مما يصعّب توحيد التشخيص ويحدّ من اعتماد الخزعة السائلة سريريًا..

3.صعوبة العزل والتحليل

عزل مؤشرات حيوية مثل CTCs أو exosomes يتطلب:

- أجهزة متقدمة
- كواشف عالية التكلفة
- كوادر بشرية مدربة

كما أن بعض المؤشرات تتدهور بسرعة بعد سحب العينة، مما يتطلب شروط نقل وتخزين دقيقة.

4.التحديات الاقتصادية

تكلفة تقنيات التحليل الجزيئي مثل NGS لا تزال مرتفعة، وقد لا تكون ميسورة للأنظمة الصحية في الدول النامية.

أمثلة:

- تكلفة اختبار واحد لتحليل ctDNA قد تتجاوز ١٠٠٠ دولار
- عدم شمول الفحص بالتأمين الصحي في كثير من الدول

5.التفسيرات المعقدة للنتائج

نتائج الخزعة السائلة قد تحتوي على طفرات لا يمكن تفسيرها بسهولة:

- بعض الطفرات قد لا تكون مرتبطة بالورم فعليًا (مثل طفرات الشيخوخة)
- اختلاف في نسب الطفرات بين المرضى

لذا، يجب تفسير النتائج في **السياق السريري العام**، وبمشاركة أطباء الأورام، الجينوم، والتشخيص الجزيئي.

6.القضايا الأخلاقية والقانونية

التحليل الجيني العميق الذي توفره الخزعة السائلة يثير مخاوف تتعلق بـ:

- خصوصية المعلومات الوراثية
- استخدام البيانات لأغراض تجارية أو تأمينية
- التنبؤ بأمراض مستقبلية دون موافقة كافية

الحاجة ملحة إلى:

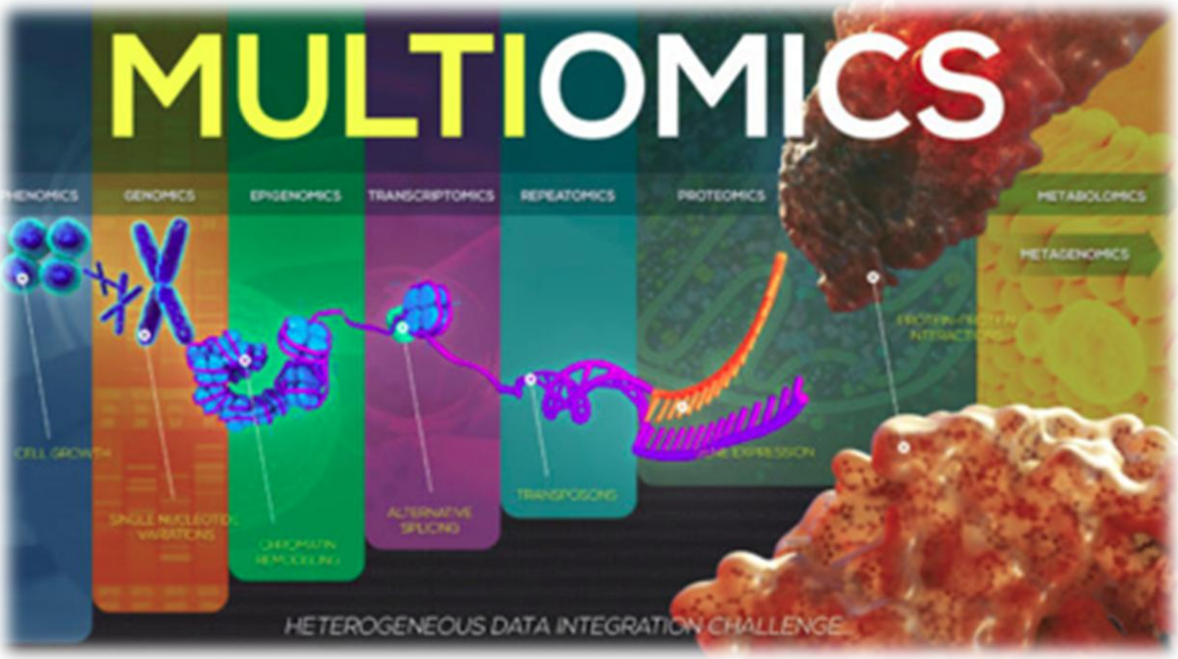
- أطر قانونية حديثة لحماية المريض
- موافقة مستنيرة واسعة النطاق

---

12. أحدث الأبحاث والتوجهات المستقبلية في مجال الخزعات السائلة:

يُعد مجال الخزعات السائلة من أكثر مجالات البحث تطورًا في علم الأورام، بفضل الابتكارات التقنية وتوسع فهمنا للجينوم الورمي. تسعى الدراسات الحديثة إلى تجاوز العقبات الحالية، وتحسين دقة التشخيص، وزيادة قدرة الخزعة السائلة على التنبؤ وتوجيه العلاج، وجعلها أداة معيارية معتمدة عالميًا.

1.الخزعات السائلة متعددة الطبقات(Multi-omics)



تركز الأبحاث الحديثة على تجاوز التحليل الأحادي) مثل ctDNA فقط(، نحو **تحليل متكامل لمكونات متعددة** من الورم، تشمل:

- الجينوم(DNA)
- النسخ الجيني(RNA)
- البروتيوم (البروتينات)
- الميتابولوم (المستقلبات)

يعزز هذا التكامل:

- دقة التشخيص
- فهم بيولوجيا الورم
- تحديد التغيرات الديناميكية بشكل أكثر شمولية

مثال :دراسة دمجت تحليل miRNA و Exosomesو ctDNAفي سرطان البنكرياس أظهرت حساسية أعلى من أي تحليل منفرد.

2.التوجه نحو التشخيص الوقائي في الأشخاص الأصحاء

بدأت بعض الشركات والأبحاث في استخدام الخزعة السائلة للكشف عن السرطان في **الأشخاص غير المصابين ظاهريًا**.

أبرز مثال:
اختبار *Galleri*من شركة *Grail*، الذي يستخدم تسلسل جيني عالي الدقة لاكتشاف أكثر من ٥٠ نوعًا من السرطان من خلال تحليل دم واحد.

التحدي هنا:

- تقليل الإنذارات الكاذبة
- تجنب التدخلات الطبية غير الضرورية
- مراعاة الأبعاد الأخلاقية للتشخيص المبكر

3.الذكاء الاصطناعي والتحليل التنبؤي

تسهم خوارزميات الذكاء الاصطناعي والتعلم الآلي في:

- تحليل أنماط الطفرات فيctDNA
- التنبؤ بتطور الورم
- تصنيف أنواع السرطان بناءً على التوقيع الجيني

ميزة:AI
القدرة على معالجة كميات هائلة من البيانات الجينومية والبروتينية، وربطها بنتائج سريرية سابقة للوصول إلى استنتاجات دقيقة وسريعة.

4.تطبيقات جديدة في أنواع سرطانية صعبة

توسعت الأبحاث لتشمل:

- **سرطان الدماغ :**باستخدام تحليل السائل الدماغي الشوكي (CSF) لاكتشاف ctDNA
- **سرطان البروستات :**عبر تحليل RNA والبروتينات في البول
- **سرطان المريء والمعدة :**عبر مؤشرات miRNA وmethylation patterns

---

5.مراقبة فعالية العلاجات المناعية والبيولوجية

أبحاث متقدمة تركز على دور الخزعة السائلة في:

- رصد عبء الطفرات الورمية (TMB)
- مراقبة استجاباتPD-1 / PD-L1 inhibitors
- تحليل البيئة المناعية المحيطة بالورم

توجه مهم:
دمج الخزعة السائلة مع **تحاليل الخلايا المناعية في الدم** لرصد التفاعل بين الورم والمناعة.

6.التوجه نحو المعايير العالمية

تسعى منظمات دولية مثل:

- FDA
- ESMO
- AMP (Association for Molecular Pathology)

إلى وضع **معايير عالمية موحدة** تشمل:

- نوع العينات
- طرق التحليل
- تفسير النتائج
- متطلبات الجودة

وهذا من شأنه تسريع اعتماد الخزعة السائلة في جميع الأنظمة الصحية.

7.التكامل مع الأجهزة المحمولة

بدأت تظهر أجهزة تحليل صغيرة الحجم يمكن استخدامها في العيادات أو حتى في المنازل لتحليل المؤشرات الورمية البسيطة من خلال الدم أو اللعاب.

أمثلة بحثية:

- أجهزةmicrofluidic
- أجهزة تعتمد على تقنية CRISPR في تحليل الطفرات

---

13. الخاتمة والتوصيات:

الخاتمة:

إن الخزعات السائلة لم تعد مجرد أداة بحثية واعدة، بل أصبحت حقيقة سريرية تدخل تدريجيًا إلى مختلف مراحل إدارة مرضى السرطان. وبفضل قدرتها على تقديم معلومات دقيقة، شاملة، ومستمرة عن التغيرات الجينية والبيولوجية في الورم، توفر

هذه التقنية وسيلة فعالة لتحسين التشخيص، توجيه العلاج، ومراقبة الاستجابة والانتكاسة.

لقد استعرض هذا البحث المفاهيم الأساسية للخزعة السائلة، المؤشرات الحيوية المستخدمة، أبرز تطبيقاتها السريرية، مقارنة شاملة بينها وبين الخزعات التقليدية، إضافةً إلى التحديات الحالية التي تعيق تعميم استخدامها، وأحدث الاتجاهات البحثية التي تسعى لتوسيع قدراتها وتسهيل اعتمادها.

رغم التطورات الهائلة، لا تزال هناك حاجة ملحة لتعزيز البنية التحتية التقنية والمعرفية، وتوحيد المعايير، وضمان فهم شامل للتفسيرات الجينية المعقدة المرتبطة بهذه التقنية. ومع تطور الذكاء الاصطناعي، والتحليلات متعددة الطبقات، والانخفاض التدريجي في التكاليف، يبدو مستقبل الخزعات السائلة مشرقًا.

التوصيات

استنادًا إلى ما تم عرضه في هذا البحث، يمكن اقتراح عدد من التوصيات لتسهيل تطبيق الخزعة السائلة على نطاق أوسع وتحقيق أقصى استفادة ممكنة منها:

١. **تشجيع البحث العلمي متعدد التخصصات** لتطوير مؤشرات حيوية جديدة، وتحسين دقة التحاليل، ودراسة العلاقة بين المؤشرات الورمية والاستجابة للعلاج.

٢. **تطوير أنظمة صحية متكاملة** تتيح دمج نتائج الخزعات السائلة مع المعلومات السريرية والتصويرية والجينية لتقديم رؤية شاملة عن حالة المريض.

٣. **توسيع برامج التدريب والتعليم الطبي** لتمكين الأطباء والمخبريين من فهم واستخدام الخزعات السائلة بكفاءة في التشخيص والمراقبة العلاجية.

٤. **خفض التكاليف وتوفير التمويل** لتقنيات الخزعة السائلة في الأنظمة الصحية العامة، خاصة في الدول ذات الموارد المحدودة.

٥. **إقرار قوانين وسياسات واضحة** تضمن حماية الخصوصية الوراثية، وتحقيق التوازن بين الابتكار وحقوق المرضى.

٦. **تعزيز التكامل بين الخزعة السائلة والتقليدية** بدل اعتبارها بديلاً كاملاً، بهدف تحقيق تشخيص وعلاج أكثر شمولية ودقة.

المراجع

1. Wan JCM, et al. Liquid biopsies come of age: Nature Reviews Cancer. 2017;17(4):223–238.
2. Alix-Panabières C, Pantel K. Circulating Tumor Cells: Cancer Discovery. 2016;6(5):479–491.
3. Heitzer E, et al. Liquid biopsies in genomics-driven oncology. Nature Reviews Genetics. 2019;20(2):71–88.
4. Merker JD, et al. ctDNA Analysis: ASCO & CAP Review. J Clin Oncol. 2018;36(16):1631–1641.
5. Ignatiadis M, et al. Liquid biopsy in the clinic. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(5):297–312.
6. Rolfo C, et al. Liquid Biopsy for NSCLC: IASLC Statement. J Thorac Oncol. 2021;16(10):1647–1662.

Sources – Links:

https://www.nature.com/articles/s41698-025-00876-y

https://biomodal.com/blog/liquid-biopsy-unveiling-methylation-biomarkers-for-early-cancer-diagnosis/

https://www.nature.com/articles/s41392-024-02021-w

https://biomodal.com/blog/how-liquid-biopsy-utilises-genetic-biomarkers-for-early-diagnosis/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39360748/

https://www.nature.com/articles/s41591-024-03046-y

https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-024-03026-7

https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-024-01531-y

https://www.uchicagomedicine.org/forefront/cancer-articles/2024/january/liquid-biopsies

https://academic.oup.com/clinchem/article/70/1/27/7505418

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10772356/

https://ezra.com/blog/liquid-biopsy

https://www.aacr.org/blog/2023/08/31/the-expanding-potential-of-liquid-biopsy-to-detect-and-monitor-cancer/

https://integrative-cancer-care.org/liquid-biopsy-versus-traditional-tissue-biopsy/

https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-03960-8

https://www.technologynetworks.com/diagnostics/articles/what-is-a-liquid-biopsy-369925

https://frontlinegenomics.com/an-overview-of-alternative-biomarkers-in-liquid-biopsy/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36585341/

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9456236/

https://www.thermofisher.com/blog/behindthebench/precision-medicine-cancer-heterogeneity-liquid-biopsy/

https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01543-7

https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-01371-1

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7464269/

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610820301525

https://www.nature.com/articles/s41698-019-0095-0

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5881079/

https://cancercommons.org/latest-insights/testing-for-tumor-mutations-liquid-biopsy-versus-solid-tumor-biopsy/

https://www.researchgate.net/figure/Timeline-of-liquid-biopsy-development_fig1_321742738

https://www.researchgate.net/figure/Comparison-of-traditional-tissue-biopsy-and-liquid-biopsy-The-schematic-illustrates-the_fig1_359335894

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-the-liquid-biopsy-composition-Liquid-biopsy-obtained-from-peripheral-blood_fig1_353535695

https://www.researchgate.net/figure/Comparison-of-Conventional-Tissue-Biopsy-and-Liquid-Biopsy_tbl1_386431685

https://www.beckman.com/resources/reading-material/whitepapers/liquid-biopsy-cancer-biomarkers

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772906024004643

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239642030476X

https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304%2822%2900265-0/pdf

https://iprocess.net/liquid-biopsy-vs-tissue-biopsy/

https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3774

https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8894

https://www.illumina.com/areas-of-interest/cancer/research/applications/liquid-biopsy-research.html

https://www.jax.org/education-and-learning/clinical-and-continuing-education/clinical-topics/tumor-testing/liquidbx

https://www.cap.org/member-resources/articles/the-liquid-biopsy