



Clinical Applications of Whole-Exome Sequencing in Breast Cancer: A Review of Advancements, Challenges, and Future Perspectives

Akram Asadi^{1,2}, Negin Parsamanesh^{2*}

¹ Student Research Committee, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

² Department of Genetics and Molecular Medicine, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Received: 2026/02/17

Revised: 2026/06/06

Accepted: 2026/06/09

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide and, owing to its marked genetic heterogeneity, presents substantial challenges for accurate risk stratification and optimal treatment selection. This narrative review with an analytical perspective aims to evaluate the clinical applications of Whole Exome Sequencing (WES), explore its associated challenges, and discuss future directions in breast cancer management. Relevant studies published up to 2026 were identified through systematic searches of the PubMed and Embase databases, and articles addressing the clinical utility of WES in breast cancer were included. Current evidence indicates that WES, by targeting the protein-coding regions of the genome, enables the simultaneous detection of both established and novel genetic variants. Compared with targeted gene panels, WES offers more comprehensive coverage of clinically relevant genomic alterations, while remaining more cost-effective and clinically feasible than whole-genome sequencing (WGS). WES has emerged as a valuable tool for characterizing tumour heterogeneity, assessing tumour mutational burden (TMB), identifying actionable genetic alterations, and supporting patient selection for immunotherapy and precision oncology approaches. Despite these advantages, several challenges continue to hinder the widespread clinical implementation of WES, including difficulties in interpreting variants of uncertain significance (VUS), technical and analytical variability, limited genomic data from underrepresented populations, and the financial and infrastructural requirements associated with large-scale sequencing. Overall, WES represents a powerful genomic technology with considerable potential to improve the diagnosis, prognostic assessment, and personalized treatment of breast cancer. As sequencing technologies and bioinformatics methodologies continue to advance, its role in routine clinical practice is expected to expand. However, the full realization of its clinical utility will depend on greater standardization, improved representation of diverse populations in genomic databases, and the development of robust frameworks for clinical interpretation and decision-making.

Keywords: Breast cancer, Exome sequencing, Tumor heterogeneity

Cite this article: Asadi A., Parsamanesh N. Clinical Applications of Whole-Exome Sequencing in Breast Cancer: A Review of Advancements, Challenges, and Future Perspectives. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2026;3(1):13-26.

Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education

Corresponding author: Negin Parsamanesh

Email: Neginparsa.684@gmail.com



کاربردهای بالینی توالی‌یابی کل اگزوم در سرطان پستان: مروری بر پیشرفت‌ها، چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

اکرم اسدی^{۱*}، نگین پارسامانش^{۲*}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
^۲ گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

پذیرش: ۱۴۰۵/۳/۱۹

بازنگری: ۱۴۰۵/۳/۱۶

دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۸

چکیده

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان در سراسر جهان است و به دلیل ناهمگنی ژنتیکی گسترده، چالش‌های قابل توجهی را در طبقه‌بندی دقیق خطر و انتخاب درمان مناسب ایجاد می‌کند. این مطالعه مروری با رویکردی تحلیلی با هدف بررسی کاربردهای بالینی توالی‌یابی کل اگزوم (Whole Exome Sequencing; WES)، تبیین چالش‌های مرتبط و ارزیابی چشم‌اندازهای آینده این فناوری در مدیریت سرطان پستان انجام شد. در این مطالعه مروری، مقالات منتشر شده تا سال ۲۰۲۶ از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Embase شناسایی شدند. سپس مطالعات مرتبط با کاربردهای بالینی توالی‌یابی کل اگزوم در سرطان پستان انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که توالی‌یابی کل اگزوم با تمرکز بر نواحی کدکننده ژنوم، امکان شناسایی همزمان جهش‌های شناخته‌شده و جدید را فراهم می‌کند. این روش در مقایسه با پنل‌های ژنی هدفمند، پوشش جامع‌تری از تغییرات ژنتیکی مرتبط با بیماری ارائه می‌دهد و در عین حال نسبت به توالی‌یابی کل ژنوم از نظر هزینه و قابلیت کاربرد بالینی مقرون‌به‌صرفه‌تر است. همچنین WES نقش مهمی در ارزیابی ناهمگنی تومور، تعیین بار جهشی تومور (TMB)، شناسایی اهداف درمانی و انتخاب بیماران مناسب برای ایمونوتراپی و رویکردهای پزشکی دقیق ایفا می‌کند. با این حال، تفسیر واریانت‌های با اهمیت نامشخص (VUS)، ناهمگنی‌های فنی و تحلیلی، کمبود داده‌های ژنومی در جمعیت‌های کمتر مطالعه‌شده و هزینه‌های اجرایی از جمله موانع اصلی کاربرد گسترده این فناوری در بالین به شمار می‌روند. توالی‌یابی کل اگزوم به عنوان یکی از ابزارهای توانمند پزشکی دقیق، ظرفیت بالایی برای بهبود تشخیص، پیش‌آگهی و درمان شخصی‌سازی‌شده سرطان پستان دارد. انتظار می‌رود با پیشرفت فناوری‌های توالی‌یابی و روش‌های بیوانفورماتیکی، نقش این فناوری در مراقبت‌های بالینی بیش از پیش گسترش یابد. با این حال، تحقق کامل ظرفیت بالینی آن مستلزم استانداردسازی فرایندها، کاهش شکاف‌های موجود در داده‌های جمعیتی و توسعه چارچوب‌های مناسب برای تفسیر و تصمیم‌گیری بالینی است.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، توالی‌یابی کل اگزوم، هتروژنی تومور

Cite this article: Asadi A., Parsamanesh N. Clinical Applications of Whole-Exome Sequencing in Breast Cancer: A Review of Advancements, Challenges, and Future Perspectives. *Informatics in Biology, Health, and Food*. 2026;3(1):13-26.

Copyright©: The Authors. Published by Shandiz Institute of Higher Education

Corresponding author: Negin Parsamanesh

Email: Neginparsa.684@gmail.com



مقدمه

سرطان پستان و ضرورت رویکردهای ژنومیک

اپیدمیولوژی و عوامل خطر سرطان پستان

سرطان پستان نتیجه‌ی تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی، هورمونی، محیطی و سبک زندگی است. اگر چه این عوامل در شناخت الگوهای خطر نقش دارند، اما به تنهایی قادر به توضیح کامل ناهنگی بالینی و ژنتیکی این بیماری نیستند (۱). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده‌اند که الگوی سنی بروز سرطان پستان در با کشورهای توسعه‌یافته تفاوت‌هایی دارد؛ به‌طوری که بیشترین میزان بروز در ایران در بازه‌ی سنی ۴۰ تا ۵۵ سال مشاهده می‌شود (۵-۲). در حالی است که در کشورهای توسعه یافته، موارد قابل توجهی از بروز سرطان پستان در زنان زیر ۵۰ سال و حتی در گروه سنی ۲۰ تا ۳۹ سال نیز گزارش شده است (۸-۶). این تفاوت در الگوی سنی، ضرورت توجه به سایر عوامل خطر از جمله شرایط هورمونی و محیطی را دوچندان می‌کند. از مهم‌ترین عوامل خطر می‌توان به مواجهه طولانی مدت با استروژن (منارک زودرس، یائسگی دیررس، نولی‌پاریتی و تأخیر در اولین بارداری)، عوامل محیطی (پرتوهای یونیزان، مصرف الکل، آلاینده‌های شیمیایی)، ویژگی‌های بافتی (تراکم بالای پستان) و عوامل اجتماعی-اقتصادی اشاره کرد که همگی می‌توانند بر بروز و پیامدهای بیماری تأثیرگذار باشند (۱۱-۹). با وجود اهمیت این عوامل، آن‌ها به‌تنهایی قادر به توضیح کامل تفاوت‌های فردی و الگوهای خانوادگی سرطان پستان نیستند، که این موضوع نشان دهنده‌ی نقش پررنگ زمینه ژنتیکی پیچیده در پاتوژنز بیماری است. در همین چارچوب، بررسی عمیق‌تر ساختار ژنتیکی بیماری و ورود به رویکردهای ژنومیک مانند توالی‌یابی نسل جدید ضرورت پیدا می‌کند.

نقش عوامل ژنتیکی و ضرورت رویکردهای ژنومیک

حدود ۵ تا ۱۰ درصد از موارد سرطان پستان به صورت ارثی و ناشی از جهش‌های ژنتیکی قابل انتقال در خانواده‌ها بروز می‌کند. مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با این نوع سرطان، ژن‌های BRCA1 و BRCA2 هستند که در حفظ ثبات ژنومی از طریق ترمیم DNA نقش اساسی دارند و جهش در آن‌ها با افزایش خطر ابتلا، بروز زودهنگام و درگیری دوطرفه پستان همراه است. علاوه بر این، ژن‌هایی مانند TP53، PTEN، CHEK2، ATM و PALB2 نیز در افزایش خطر ابتلا نقش دارند، اگرچه شیوع کمتری دارند. با این حال، این ژن‌ها تنها بخشی از پیچیدگی ژنتیکی سرطان

پستان را توضیح می‌دهند و در بسیاری از موارد، علت ژنتیکی بیماری همچنان ناشناخته باقی می‌ماند. این موضوع نشان‌دهنده وجود ساختار پلی‌ژنتیک و دخالت واریانته‌های نادر یا کمتر شناخته‌شده است (۱۲، ۱۳). در این راستا، استفاده از رویکردهای ژنومیک گسترده‌تر برای بررسی جامع‌تر تغییرات ژنتیکی ضروری به نظر می‌رسد.

طبقه‌بندی مولکولی سرطان پستان

پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی منجر به طبقه‌بندی سرطان پستان بر اساس پروفایل ژنتیکی و بیان ژن‌ها شده است. تومورهای پستان در زنان جوان‌تر معمولاً رفتاری تهاجمی‌تر داشته و بیشتر در زیرگروه‌های مولکولی بازال‌لایک^۱ و گیرنده ۲ رشد فاکتور اپیدمی انسانی (HER2) مثبت-HER2 طبقه‌بندی می‌شوند. زیرگروه بازال‌لایک که اغلب با سرطان‌های سه‌گانه منفی^۲ — فاقد بیان گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER2 — هم‌پوشانی دارد، به‌طور چشمگیری با جهش در ژن BRCA1 مرتبط است. علاوه بر جهش در BRCA1/2، جهش در ژن‌های TP53 و GATA3 نیز در تومورها گزارش شده است که هر یک از این تغییرات ژنتیکی می‌توانند بر پیش‌آگهی بیماری و پاسخ به درمان تأثیرگذار باشد. شناخت این الگوهای مولکولی نه‌تنها در پیش‌بینی رفتار تومور، بلکه در انتخاب رویکردهای درمانی هدفمند و مشاوره ژنتیکی در خانواده‌های پرخطر اهمیت اساسی دارد (شکل ۱) (۱۴-۱۶).

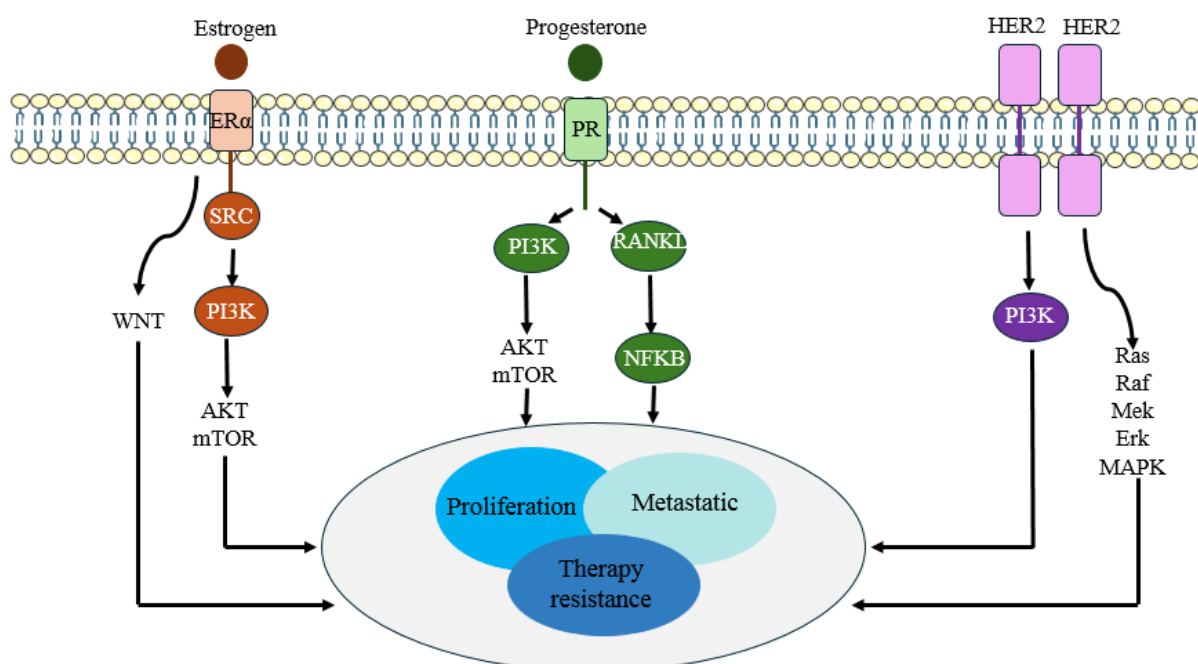
تشخیص زودهنگام سرطان پستان: اهمیت و

رویکردهای تشخیصی

اهمیت تشخیص زودهنگام در پیامدهای بالینی

تشخیص زودهنگام سرطان پستان نقش اساسی در بهبود پیش‌آگهی و افزایش بقای بیماران ایفا می‌کند. شناسایی بیماری در مراحل اولیه نه‌تنها موفقیت درمان را افزایش می‌دهد و امکان انجام جراحی‌های محافظه‌کارانه‌تر را فراهم می‌سازد، بلکه نیاز به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را کاهش داده و بار مالی و روانی وارد بر بیماران را کم می‌کند (۱۷). مطالعات نشان داده‌اند که تشخیص در مراحل اولیه می‌تواند میزان بقای پنج‌ساله را تا بیش از ۹۰ درصد افزایش دهد (۱۸). با توجه به اینکه سرطان پستان در مراحل ابتدایی غالباً بدون علامت است، عواملی مانند آگاهی پایین جامعه، دسترسی محدود به خدمات سلامت و نبود برنامه‌های غربالگری سازمان‌یافته می‌توانند موجب تأخیر در تشخیص و در نتیجه، پیشرفت بیماری به مراحل پیشرفته‌تر شوند. از این‌رو،

^۲ (Triple-negative)^۱ Basal-like



شکل ۱. مسیرهای سیگنالینگ در سرطان سینه.

مهاجم (^2IDC)^۲ کاربرد دارد (۲۶، ۲۷). در مواردی که دقت تصویربرداری کاهش می‌یابد به ویژه در زنان جوان یا افراد دارای بافت پستان متراکم، سونوگرافی به عنوان روش مکمل برای بهبود حساسیت تشخیصی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷-۲۹).

در ادامه مسیر تشخیصی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)^۳ با ارائه تصاویر با وضوح بالا، به‌ویژه در افراد پرخطر، برنامه ریزی پیش از جراحی و پایش درمان نئوادجوانت ارزشمند است. حساسیت بالای این روش در تشخیص تومورهای مخفی، آن را به ابزاری قدرتمند تبدیل کرده است، اما هزینه بالا و احتمال نتایج مثبت کاذب از محدودیت‌های اصلی آن محسوب می‌شوند (۳۰-۳۲). در نهایت، توموگرافی گسیل پوزیترون/سی تی اسکن (PET/CT)^۴ با شناسایی تومورهای دارای فعالیت متابولیک بالا، اطلاعات عملکردی و آناتومیک را به طور هم زمان در اختیار قرار می‌دهد. این روش در مرحله بندی بیماری، شناسایی متاستازهای دور و ارزیابی پاسخ به درمان سیستمیک کاربرد دارد، هرچند محدودیت‌هایی در وضوح فضایی و دسترسی به ردیاب‌های رادیواکتیو از چالش‌های پیش روی آن است (۳۳-۳۶).

تشخیص دقیق و به‌موقع همچنان مؤثرترین راهبرد برای ارتقای بقا و کیفیت زندگی بیماران محسوب می‌شود (۱۷، ۱۹-۲۱).

رویکرد تشخیصی: از غربالگری تا تأیید مولکولی

تشخیص و غربالگری سرطان پستان شامل یک فرایند چند مرحله ای از غربالگری تا ارزیابی مولکولی و ژنتیکی است که هدف آن تعیین ویژگی‌های تومور و هدایت درمان است (۲۲).

روش‌های تصویربرداری؛ اولین سطح تشخیص

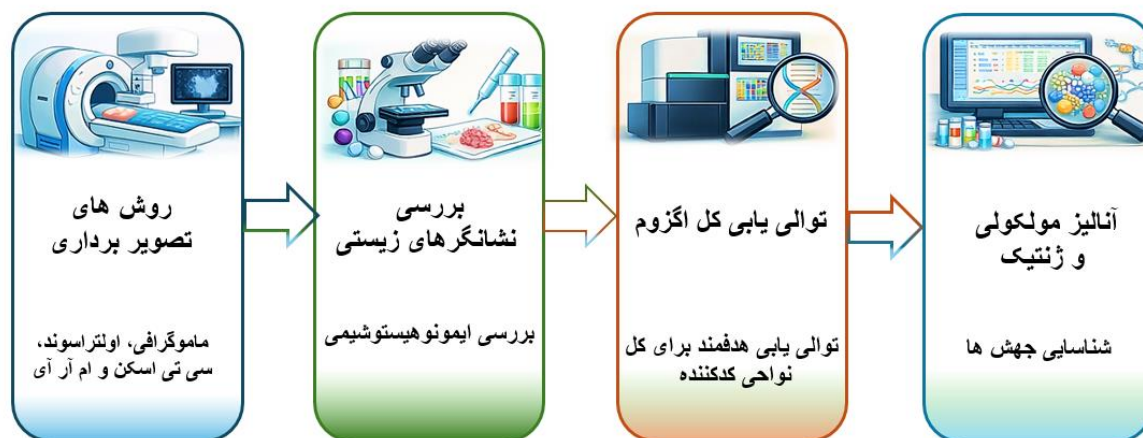
روش‌های تصویربرداری به‌عنوان اولین سطح تشخیص، نقش کلیدی در شناسایی تومورها پیش از بروز علائم بالینی دارند و سهم مهمی در کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری ایفا می‌کنند (۲۳، ۲۴). با وجود اهمیت غیرقابل انکار این روش‌ها، محدودیت‌هایی مانند هزینه‌های بالا، دسترسی محدود در برخی مناطق و دقت متغیر به ویژه در زنان جوان با بافت پستان متراکم وجود دارد (۲۵). در میان این روش‌ها، ماموگرافی به‌عنوان استاندارد غربالگری اولیه شناخته می‌شود و در تشخیص ضایعات اولیه مانند کارسینوم داکتال درجا ($^1\text{DCIS}$) و کارسینوم داکتال

^۴ Positron Emission Tomography/Computed Tomography

^۱ Ductal carcinoma in situ

^۲ Invasive ductal carcinoma

^۳ Magnetic Resonance Imaging



شکل ۲. روش‌های تشخیصی و غربالگری در سرطان پستان.

درک مکانیسم‌های مقاومت درمانی و توسعه رویکردهای ایمونوتراپی ارزشمند هستند (۴۴-۴۷).

روش‌های مولکولی و ژنتیکی؛ پیش‌بینی رفتار تومور و شخصی‌سازی درمان

آزمون‌های پروفایل بیان ژن، با ارائه اطلاعات پیش‌آگهی و پیش‌بینی‌کننده، انقلابی در تصمیم‌گیری‌های درمانی ایجاد کرده‌اند. این آزمون‌ها به پزشکان در تعیین دقیق‌تر نیاز بیماران به شیمی‌درمانی کمکی کمک شایانی می‌کنند. مهم‌ترین این آزمون‌ها عبارتند از:

Oncotype DX® با بررسی بیان ۲۱ ژن، نمره عود (RS)^۹ را در تومورهای گیرنده هورمونی مثبت و HER2 منفی محاسبه کرده و در تصمیم‌گیری برای شیمی‌درمانی کمکی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۸). MammaPrint® با بررسی ۷۰ ژن، تومورها را در دو دسته پرخطر و کم‌خطر از نظر احتمال عود متاستاتیک طبقه‌بندی می‌کند (۴۹). EndoPredict® ترکیبی از بیان ژن‌های مرتبط با تکثیر و سیگنالینگ هورمونی را همراه با پارامترهای بالینی مانند اندازه تومور و درگیری گره لنفاوی برای برآورد دقیق‌تر خطر عود به کار می‌گیرد (۵۰). Prosigna® بر اساس الگوی بیان ۵۰ ژن (PAM50)، زیرگروه ذاتی تومور و خطر

روش‌های پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی؛ تأیید تشخیص و تعیین زیرگروه

یافته‌های مشکوک در تصویربرداری نیازمند نمونه برداری (بیوپسی) و بررسی پاتولوژیک هستند. ارزیابی بافت شناختی تومور با استفاده از سیستم درجه بندی ناتینگهام (NGS)^۱ انجام می‌شود که ترکیبی از سه مؤلفه اصلی شامل درجه تشکیل توبول، پلئومورفیسم هسته‌ای و تعداد میتوزها است (۳۷-۳۹). روش ایمونوهیستوشیمی (IHC)^۲ به‌عنوان استاندارد طلایی نقش کلیدی در تعیین وضعیت گیرنده‌های تومور و طبقه بندی مولکولی سرطان پستان دارد و شامل ارزیابی، گیرنده استروژن (ER)^۳، گیرنده پروژسترون (PR)^۴، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2)^۵، شاخص تکثیری (Ki67) و لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده (PD-L1)^۶ است. این نشانگرها در طبقه‌بندی زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان (لومینال A، لومینال B، HER2 مثبت و سه‌گانه منفی) و انتخاب رویکرد درمانی هدفمند نقش اساسی دارند (۴۰-۴۳). فناوری‌های پیشرفته‌تر نظیر ایمونوهیستوشیمی چندگانه^۷ و ایمونوفلورسانس^۸ امکان ارزیابی هم‌زمان چند بیومارکر و بررسی تعاملات پیچیده سلول‌های توموری با ریزمحیط تومور را فراهم می‌کنند که این اطلاعات برای

⁶ Programmed Death-Ligand

⁷ Multiplex IHC

⁸ Multiplex Immunofluorescence

⁹ Recurrence Score

¹ Nottingham Grading System

² Immunohistochemistry

³ Estrogen receptor

⁴ Progesterone receptor

⁵ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

عود دور را در بازه زمانی ۱۰ ساله تعیین می‌کند (شکل ۲) (۵۱-۵۳).

فناوری‌های نوین در تشخیص؛ افق‌های آینده

پیشرفت‌های فناوری در سال‌های اخیر، افق‌های جدیدی را در تشخیص سرطان پستان گشوده است. تحلیل دیجیتال و هوش مصنوعی (AI^۱) با بهره‌گیری از الگوریتم‌های یادگیری عمیق و یادگیری ماشین در تحلیل تصاویر پاتولوژی و رادیولوژی، دقت طبقه‌بندی تومور، سنجش میزان تهاجم و حتی پیش‌بینی پاسخ به درمان را به‌طور چشمگیری افزایش داده‌اند (۵۴-۵۶). طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوری^۲ (FT-IR) نیز به‌عنوان یک روش طیف‌سنجی مولکولی، امکان تشخیص سریع و غیرتهاجمی تغییرات بیوشیمیایی بافت را فراهم کرده و پتانسیل بالایی برای کاربرد در پایش درمان و تشخیص زودهنگام دارد (۵۷). شناسایی ژن‌ها و مسیرهای زیستی مؤثر در سنتز یا ترشح نانو بادی‌ها منجر شود. این دانش، مسیر جدیدی را برای مهندسی زیستی و ارتقای کاربردهای زیست‌پزشکی نانو بادی‌های شتری، به‌ویژه در درمان سرطان، فراهم خواهد کرد. از دیگر پیشرفت‌های مهم در این حوزه، بیوپسی مایع و بررسی DNA توموری در گردش خون^۳ (ctDNA) است. در این میان، توالی‌یابی نسل جدید (NGS^۴) با امکان بررسی هم‌زمان چندین ژن مرتبط با سرطان پستان، شناسایی جهش‌های نادر و تعیین بار جهشی تومور، اطلاعات ارزشمندی برای انتخاب درمان‌های هدفمند و ایمونوتراپی در اختیار پزشکان قرار می‌دهد (۵۸).

NGS در سرطان پستان

اصول و کاربردهای NGS

NGS یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌های دو دهه اخیر در حوزه ژنومیک محسوب می‌شود که امکان بررسی هم‌زمان تعداد زیادی از ژن‌ها، کل ژنوم یا نواحی هدف را با سرعت و دقت بالا فراهم می‌کند. پیش از ظهور این فناوری، آزمون‌های ژنتیکی عمدتاً به روش توالی‌یابی تک ژنی^۵ محدود بودند که توانایی شناسایی هم‌زمان چندین ژن را نداشتند و به همین دلیل، قادر به شناسایی کامل تنوع ژنتیکی موجود در تومورها نبودند. این محدودیت اغلب منجر به از دست رفتن فرصت‌های تشخیص زودهنگام یا انتخاب درمان مناسب می‌شد (۵۹-۶۲).

انواع روش‌های توالی‌یابی نسل جدید

فناوری NGS شامل رویکردهای متنوعی است که هر یک کاربردهای خاصی در پژوهش و بالین دارند. مهم‌ترین این روش‌ها عبارتند از: در WGS کل ژنوم شامل نواحی کدکننده و غیرکدکننده توالی‌یابی می‌شود. WGS جامع‌ترین دیدگاه را از تغییرات ژنتیکی از جمله جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌ها، اضافات و بازآرایی‌های ساختاری بزرگ ارائه می‌دهد (۶۳). در مقابل، توالی‌یابی کل اگزوم (WES)^۶ تنها بر روی نواحی کدکننده پروتئین (اگزون‌ها) متمرکز است که اگرچه کمتر از ۲ درصد از کل ژنوم را تشکیل می‌دهند، اما حدود ۸۵ درصد از جهش‌های مرتبط با بیماری‌ها در این نواحی یافت می‌شوند. همچنین، WES از لحاظ هزینه مقرون به صرفه‌تر از WGS بوده و داده‌های حجیم کمتری تولید می‌کند. در عین حال، اطلاعات ارزشمندی درباره جهش‌های مؤثر بر عملکرد پروتئین‌ها فراهم می‌آورد (۶۴، ۶۵). از سوی دیگر، توالی‌یابی هدفمند^۷ روشی است که تنها مجموعه مشخصی از ژن‌های مرتبط با یک بیماری خاص (مانند پانل‌های ژنی سرطان پستان شامل BRCA1/2، TP53، PALB2 و غیره) توالی‌یابی می‌شوند. این روش عمق پوشش بالاتری داشته، هزینه کمتری دارد و تفسیر داده‌های آن ساده‌تر است (۶۳). همچنین، توالی‌یابی ترنسکرپتوم^۸ به بررسی مجموعه کامل رونوشت‌های ژنی^۹ می‌پردازد و اطلاعات ارزشمندی درباره الگوی بیان ژن‌ها، ایزوفرم‌های مختلف پیری^{۱۰} و همجوشی‌های ژنی^{۱۱} فراهم می‌کند (۶۳).

در نهایت، توالی‌یابی اپی‌ژنتیک^{۱۲} شامل روش‌هایی مانند توالی‌یابی متیلاسیون^{۱۳} DNA یا ایمونوپرسیپیتاسیون کروماتین همراه با توالی‌یابی (ChIP-seq)^{۱۴} امکان مطالعه تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی را فراهم می‌کنند (۶۳، ۶۶، ۶۷).

نقش توالی‌یابی کل اگزوم (WES) در سرطان

WES با پوشش گسترده‌تر نواحی کدکننده، امکان شناسایی هم‌زمان واریانت‌های شناخته شده و ناشناخته را فراهم کرده و شکاف مهم بین تشخیص بالینی و ژنومیک تحقیقاتی را پر می‌کند. از این منظر، WES در سرطان پستان نه تنها یک ابزار تشخیصی، بلکه یک ابزار کشف محسوب می‌شود (۶۸، ۶۹-۷۰). WES

^۸ Transcriptome Sequencing

^۹ Transcriptome

^{۱۰} Splicing variants

^{۱۱} Gene fusions

^{۱۲} Epigenetic Sequencing

^{۱۳} Methylation Sequencing

^{۱۴} Chromatin Immunoprecipitation sequencing

^۱ Artificial intelligent

^۲ Fourier Transform Infrared Spectroscop

^۴ Circulating Tumor DNA

^۴ Next Generation Sequencing

^۵ Sanger sequencing

^۶ Whole Exome Sequencing WES

^۷ Targeted Sequencing

مؤثر است (۱۶). بررسی ناهمگنی تومور: تومورهای بدخیم از جمعیت‌های سلولی متنوعی تشکیل شده‌اند که هر کدام ممکن است پروفایل جهشی متفاوتی داشته باشند. WES با عمق پوشش مناسب می‌تواند این هتروژنی درون توموری^۲ را آشکار سازد که در مقاومت به درمان و عود بیماری نقش کلیدی دارد (۶۹).

درک مسیرهای مولکولی تومورزایی: با شناسایی مجموعه جهش‌های موجود در هر تومور، WES امکان ترسیم نقشه مسیرهای سیگنالینگ مختل شده را فراهم می‌کند. این اطلاعات نه تنها به درک مکانیسم‌های بنیادین تومورزایی کمک می‌کند، بلکه اهداف درمانی بالقوه را نیز شناسایی می‌نماید (۷۱).

TMB: WES می‌تواند برای محاسبه تعداد کل جهش‌های سوماتیک در هر تومور به کار گرفته شود. TMB به عنوان یک بیومارکر پیش‌بینی کننده پاسخ به ایمونوتراپی، به ویژه مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی^۴، مورد توجه قرار گرفته است (۷۳).

شناسایی جهش‌های ژرم لاین و سوماتیک: WES قادر است به‌طور هم‌زمان هم جهش‌های سوماتیک (اختصاصی تومور) و هم جهش‌های ژرم لاین (ارثی) را شناسایی کند. این ویژگی به ویژه در سرطان‌های با زمینه ارثی مانند سرطان پستان ناشی از جهش BRCA1/2 اهمیت دارد و می‌تواند برای مشاوره ژنتیک و غربالگری خانواده‌های پرخطر مورد استفاده قرار گیرد (۷۴).

کاربردهای بالینی WES در سرطان پستان

WES با قابلیت منحصربه فرد خود در شناسایی هم‌زمان جهش‌های ژرم‌لاین (ارثی) و سوماتیک (اکتسابی)، بینش‌های ارزشمندی درباره علل ژنتیکی و مسیرهای مولکولی دخیل در تومورزایی ارائه می‌دهد. یکی از اهداف اصلی ژنومیک سرطان، شناسایی جهش‌های محرک^۵ است که رشد و پیشرفت تومور را هدایت می‌کنند و می‌توانند به عنوان اهداف درمانی بالقوه مورد توجه قرار گیرند (۷۵).

در یک متاآنالیز بزرگ در سال ۲۰۲۵ که با شرکت ۷۴,۱۲۷ مورد سرطان پستان و ۷۴۸,۱۸۱ کنترل انجام شد، واریانت‌های منجر به کوتاه‌شدن پروتئین (PTV)^۶ در ژن‌های BRCA1، BRCA2، CHEK2، PALB2، ATM و MAP3K1 با خطر سرطان پستان مرتبط شناخته شدند. نکته حائز اهمیت در این مطالعه، شناسایی دو ژن جدید BARD1 و ATRIP بود که برای اولین بار در

به‌عنوان بخشی از نسل جدید فناوری های توالی‌یابی، نقش مهمی در شناسایی واریانت‌های بیماری زا، تحلیل مسیرهای مولکولی و توسعه پزشکی دقیق ایفا کرده است و نسبت به روش های هدفمند، دید جامع تری از تغییرات ژنتیکی ارائه می‌دهد (۷۱). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که WES با امکان بررسی هم زمان ژن‌های شناخته‌شده و ناشناخته، قابلیت شناسایی ژن های جدید مرتبط با سرطان و تغییرات مسیرهای سیگنالینگ را دارد که در روش‌های پنلی محدود قابل دستیابی نیست. از این رو، این فناوری نه تنها برای تشخیص، بلکه برای کشف زیست‌شناسی بیماری در سطح مولکولی نیز اهمیت دارد (۶۴، ۶۵).

ارتباط WES با مطالعات سرطان: از ژنتیک ارثی تا ژنومیک

تومور

WES ابتدا در زمینه اختلالات ارثی و تک‌ژنی به موفقیت چشمگیری دست یافت و توانست نقش مهمی در شناسایی ژن‌های بیماری‌زا و بهبود تشخیص مولکولی این بیماری‌ها ایفا کند (۶۸). با توجه به این موفقیت‌ها، کاربرد WES در مطالعات انکولوژی نیز گسترش یافت. این گسترش رویکردهای ژنومی از ژنتیک ارثی به انکولوژی، ریشه در شباهت بنیادین میان اختلالات تک ژنی و سرطان دارد: هر دو پدیده ناشی از تغییرات در ماده ژنتیکی هستند. با این تفاوت که در بیماری‌های ارثی، جهش در خط زایا^۱ وجود دارد، در حالی که سرطان عمدتاً نتیجه تجمع تدریجی جهش‌های سوماتیک در ژن‌های کلیدی در طول زندگی است (۷۲). سرطان اساساً یک بیماری ژنومی محسوب می‌شود که در اثر انباشت جهش‌ها در ژن‌های مسئول تنظیم رشد، تمایز، ترمیم DNA و آپوپتوز ایجاد می‌شود. WES با تمرکز بر نواحی کدکننده پروتئین (که حدود ۱ تا ۲ درصد از ژنوم را تشکیل می‌دهند اما حاوی حدود ۸۵ درصد از جهش‌های مرتبط با بیماری هستند)، ابزاری ارزشمند برای شناسایی این تغییرات ژنتیکی فراهم می‌کند (۶۴).

مزایای WES در مطالعات سرطان

WES نسبت به روش‌های سنتی توالی‌یابی مزایای متعددی دارد که آن را به یکی از رویکردهای اصلی در ژنومیک سرطان تبدیل کرده است: شناسایی جهش‌های جدید و نادر: WES امکان کشف جهش‌های جدید در ژن‌های ناشناخته یا کمتر شناخته‌شده را فراهم می‌کند که ممکن است در تومورزایی نقش داشته باشند. این رویکرد اکتشافی به ویژه در شناسایی ژن‌های محرک سرطان^۲

⁴ Immune Checkpoint Inhibitors

⁵ Driver Mutations

⁶ Protein-Truncating Variant

¹ Germline

² Driver Genes

³ Intratumoral Heterogeneity

مطالعات مبتنی بر WES ارتباط آماری معناداری با سرطان پستان نشان دادند.

همچنین مشخص شد که در حاملان جهش در BRCA1 و BRCA2، نسبت شانس ابتلا به سرطان تشخیص داده شده در سنین زیر ۵۵ سال بیش از دو برابر تشخیص در سنین بالاتر است. پیش از این نیز یک مطالعه جامع در دانشگاه کمبریج در سال ۲۰۲۴ با تحلیل بار ژنی روی بیش از ۱۵,۰۰۰ زن در سه مجموعه داده بزرگ شامل کنسرسیون BCAC^۱ و UKB^۲، ارتباط PTVها را با خطر سرطان پستان در سطح معنی داری کل اگزوم برای ATM، BRCA1، BRCA2، CHEK2، PALB5 و MAP3K1 تأیید کرده و ارتباط آماری قابل توجهی ($P < 10^{-4}$) را برای LZTR1، ATRIP و BARD1 نشان داده بود (۶۶). از سوی دیگر، مطالعات انجام شده در جمعیت‌های کمتر بررسی شده نیز اهمیت WES را در شناسایی تغییرات سوماتیک نشان داده‌اند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای روی ۵۲ نمونه سرطان پستان از منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا، بیش از ۳۷,۰۰۰ واریانت سوماتیک شناسایی شد که از میان آن‌ها ۶۴۸ جهش محرک شناخته شده در ژن‌هایی مانند TP53، PIK3CA، GATA3، PTEN، SF3B1 و KMT2C یافت شد. نکته جالب توجه در این مطالعه، پیش‌بینی ۱,۸۰۳ جهش محرک جدید بود که بسیاری از آن‌ها مسیرهای ترمیم DNA از جمله ژن‌های دخیل در مسیرنوترکیبی همولوگ (BRCA2، RAD51C)، ترمیم عدم تطابق DNA (MLH1، MSH2) و مسیرترمیم برشی نوکلئوتیدی (ERCC2، ERCC3) را تحت تأثیر قرار می‌دادند. الگوهای جهشی نیز عمده‌تاً شامل جانشینی‌های C>T بود و تفاوت‌هایی بین زیرگروه‌های مولکولی مشاهده شد (۷۶). همچنین بر روی خانواده‌های دارای سابقه قوی سرطان پستان اما فاقد جهش در BRCA1/2، بیش از ۲,۱۲۰ واریانت نادر شناسایی گردید که ژن‌هایی مانند UBASH3A و PAX7 با امتیاز CADD بالای ۲۰ (نشان‌دهنده آسیب‌زایی بالا) در میان آن‌ها دیده می‌شد. این یافته نشان می‌دهد که تجمع واریانت‌های با ریسک پایین و متوسط در ژن‌های متعدد می‌تواند به صورت هم‌افزا استعداد ارثی به سرطان پستان را افزایش دهد (۷۷).

در ایران نیز مطالعات مبتنی بر WES اهمیت کاربرد این فناوری را در جمعیت‌های بومی نشان داده‌اند. در یک مطالعه روی سه بیمار از قومیت ایرانی-آذری در یک زن با سرطان پستان دوطرفه، واریانت هموزیگوت بیماری‌زا (c.6067G>A) در ژن ATM

شناسایی شد که اهمیت WES را در کشف واریانت‌های اختصاصی جمعیتی برجسته می‌کند (۷۸).

در مطالعه ای دیگری، تمام نواحی کدکننده ژن‌های BRCA1/2 با استفاده از NGS در ۵۰ بیمار ایرانی با معیارهای سرطان پستان ارثی بررسی شد. واریانت‌های بیماری‌زا در ۱۶ بیمار (۳۲ درصد)، شامل ۱۲ مورد در BRCA1 و ۴ مورد در BRCA2 یافت شد. یک واریانت جدید بیماری‌زا (p.Cyc27Valfs*4) در BRCA1 و چهار واریانت که قبلاً در بیماران ایرانی گزارش نشده بودند، شناسایی گردید. جالب اینکه از ۱۲ واریانت بیماری‌زا در BRCA1، سه خانواده نامرتب‌دارای واریانت مشترک (p.Arg1203Term) بودند که می‌تواند به عنوان یک واریانت مکرر در جمعیت ایران مطرح شود (۷۹).

علاوه بر مطالعات جمعیتی، مطالعات موردی نیز اهمیت WES را در تشخیص واریانت‌های نادر نشان داده‌اند. برای مثال، در یک زن ۳۸ ساله ایرانی با کارسینوم مجرای مهاجم و سابقه خانوادگی قوی، WES یک جهش تغییر چارچوب^۴ احتمالاً بیماری‌زا در ژن SAMD9 و دو واریانت با اهمیت نامشخص در ژن‌های TTK و BRAF شناسایی کرد که در ارزیابی خطر ابتلای فرد و غربالگری خانواده اهمیت داشت (۸۰). همچنین، در مطالعه‌ای روی ۱۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان التهابی^۵ (IBC) در تونس، جهش‌هایی در ژن‌های کلیدی ترمیم DNA شامل BRCA2، FANCA و FANCL مشاهده شد. علاوه بر آن، تغییرات تعداد کپی در ژن‌هایی مانند ABRA1XAS1، XRCC2 و PLEKHM1 و جهش در ژن‌های التهابی و کاندیداهای جدید مانند RAD54L، GJB2 و FAN1 گزارش گردید. تحلیل بیان ژن‌ها نیز نشان‌دهنده افزایش یا کاهش بیان برخی ژن‌ها بود که می‌تواند بر رشد تومور و پیش‌آگهی بیماران تأثیرگذار باشد. مطالعه بر روی سرطان‌های دوطرفه پستان نیز نشان داد که بیشتر جهش‌ها از نوع missense و واریانت‌های تک نوکلئوتیدی^۶ (SNV) بوده و تغییرات تک نوکلئوتیدی C>A و C>T شایع‌ترین الگوهای جهشی را تشکیل می‌دهند (۸۱).

در مطالعه ای دیگر، با استفاده از WES روی ۵۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان و تخمدان از گروه قومی بوریات در سیبری واریانت‌های احتمالاً بیماری‌زا^۷ (LPV) یا بیماری‌زا (PV)^۸ در ۱۶ درصد بیماران (۹ نفر از ۵۶) شناسایی شد. برای اولین بار، سه واریانت نادر ژرم‌لاین در ژن BRCA2 در این گروه قومی کشف شد. همچنین واریانت RAD51D c.757C>T به صورت مکرر در

^۵ Inflammatory Breast Cancer

^۶ Single Nucleotide Variants

^۷ Likely Pathogenic Variant

^۸ Pathogenic variant

^۱ Breast Cancer Association Consortium

^۲ UK Biobank

^۳ Case study

^۴ Frame shift

(calling) و ساختار جمعیتی می‌تواند منجر به سوگیری‌های سیستماتیک در تحلیل‌های پایین دستی داده‌های WES شود و تکرارپذیری نتایج را در مطالعات مختلف کاهش دهد. علاوه بر این، تنوع در پروتکل‌های پیش‌تحلیلی، مانند نحوه نمونه برداری، استخراج DNA و آماده‌سازی کتابخانه، منبع دیگری از تغییرات است که اعتبارسنجی بالینی آزمون‌های مبتنی بر WES را پیچیده می‌کند. در نتیجه، نبود پروتکل‌های استاندارد و هماهنگ در سطح بین‌المللی، مقایسه نتایج مطالعات و ادغام داده‌های حاصل از پلتفرم‌های مختلف را دشوار ساخته و مانعی جدی در مسیر پذیرش جهانی این فناوری در کلینیک محسوب می‌شود. همچنین، تفسیر VUS که به وفور در داده‌های WES یافت می‌شوند، یکی دیگر از چالش‌های اساسی در کاربرد بالینی WES به شمار می‌رود. تمایز میان واریانت‌های بیماری‌زا و خوش‌خیم، نیازمند ابزارهای بیوانفورماتیکی پیشرفته، پایگاه‌های داده جمعیتی جامع و در بسیاری موارد مطالعات عملکردی تکمیلی است که همگی زمان بر و پرهزینه هستند (۷۰، ۸۵).

چالش‌های تحلیل داده، نابرابری ژنومی و زیرساختی

چالش مهم دیگر، ابعاد عظیم داده‌های تولیدشده توسط WES و پیچیدگی تحلیل‌های بیوانفورماتیکی مورد نیاز برای استخراج اطلاعات بالینی معنادار است. این امر به زیرساخت‌های محاسباتی پیشرفته، نرم‌افزارهای تحلیلی دقیق و نیروی انسانی متخصص نیاز دارد که در بسیاری از مراکز درمانی، به‌ویژه در کشورهای با درآمد پایین و متوسط، در دسترس نیست. این شکاف دیجیتال و تخصصی می‌تواند به تشدید نابرابری‌های موجود در دسترسی به درمان هدفمند منجر شود. از سوی دیگر، اگرچه پیشرفت‌های چشمگیری در شناسایی ژن‌های مستعدکننده سرطان پستان حاصل شده است، اما تنوع نژادی در مطالعات ژنتیکی همچنان یک چالش اساسی است. بیشتر مطالعات ژنومیک بزرگ مقیاس بر روی جمعیت‌های اروپایی تبار متمرکز بوده‌اند و پایگاه‌های داده مرجع برای تفسیر واریانت‌ها در سایر جمعیت‌ها، از جمله جمعیت‌های خاورمیانه و آسیایی، بسیار محدودتر است. این کمبود منجر به نرخ بالاتر VUS و کاهش دقت پیش‌بینی خطر در این جمعیت‌ها می‌شود و عدالت در بهره‌مندی از مزایای درمان هدفمند را زیر سؤال می‌برد. برای کاهش این محدودیت‌ها، توسعه پایگاه‌های داده ژنومی چند قومیتی و افزایش مشارکت جمعیت‌های کمتر مطالعه شده در مطالعات ژنومیک ضروری است. همچنین استفاده از مدل‌های محاسباتی پیشرفته مبتنی بر

۴ درصد بیماران بوریات مشاهده گردید (۸۲). علاوه بر این، با استفاده از داده‌های WES از بیش از ۱۵۰,۰۰۰ شرکت‌کننده در UK Biobank، ارتباط بین تکثیر کلون‌های هماتوپویتیک بدون ناهنجاری‌های بالینی آشکار (CHIP)^۱ و خطر سرطان پستان را بررسی کرد. پس از تعدیل متغیرها، وجود CHIP با ۱۹ درصد افزایش خطر سرطان پستان همراه بود. در تحلیل ژن محور، جهش در ATM (نسبت شانس ۳.۹۷) و DNMT3A (نسبت شانس ۱/۳۳) به‌عنوان عوامل کلیدی شناسایی شدند (۸۳). در یک مطالعه ای مورد-شاهدی بزرگ، WES روی ۴/۱۷۸ مورد سرطان پستان و ۴/۳۴۴ کنترل از زنان هیسپانیک/لاتینا^۲ انجام شد. نتایج نشان داد واریانت‌های از دست دهنده عملکرد (LOF)^۳ در ژن FANCM با خطر سرطان پستان با گیرنده استروژن منفی ارتباط قوی دارد (نسبت شانس ۶.۷). این مطالعه پیشنهاد می‌کند که FANCM باید به پنل‌های ژنی غربالگری سرطان پستان اضافه شود (۸۴).

در مجموع، مرور جامع مطالعات نشان می‌دهد حدود ۳۰ ژن به‌عنوان عوامل خطر سرطان پستان شناخته شده‌اند که شامل ژن‌های با نفوذ بالا (BRCA1، BRCA2، PTEN، TP53)، نفوذ متوسط (CHEK2، BRIP1، ATM، PALB2) و نفوذ پایین (MAP3K1، LSP1، TERT، CASP8) هستند. در مجموع، یافته‌های حاصل از متاآنالیزهای بزرگ، مطالعات جمعیتی و مطالعات موردی همگی بر این نکته تأکید دارند که WES به‌عنوان یک ابزار قدرتمند در شناسایی جهش‌های مرتبط با سرطان پستان، درک مسیرهای مولکولی تومورزایی و هدایت رویکردهای درمانی شخصی‌سازی شده نقش کلیدی ایفا می‌کند. با این حال، با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، هنوز بخش عمده‌ای از تغییرات ژنتیکی مسئول سرطان ناشناخته باقی مانده و تنوع نژادی در مطالعات ژنتیکی به‌عنوان یک چالش مهم نیازمند توجه بیشتر است (۱۶).

چالش‌های بالینی و اجرایی WES در سرطان پستان

چالش‌های فنی و استانداردسازی داده‌ها

علیرغم پتانسیل بالای WES در شناسایی جهش‌های مرتبط با سرطان پستان و هدایت درمان هدفمند، کاربرد بالینی گسترده این فناوری با چالش‌های متعددی مواجه است. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، هتروژنی تکنیکال است که ناشی از تفاوت‌های تکنیکی و پروتوکلی در آزمایشگاه‌ها می‌باشد. تفاوت در کیت‌های غنی‌سازی اگزوم، استراتژی‌های شناسایی واریانت (Variant

³ Loss of Function

¹ Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential

² Hispanic/Latino

مقاومت درمانی و اهداف درمانی جدید را فراهم می‌کند. هوش مصنوعی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین نقش محوری در یکپارچه سازی این داده‌های پیچیده و حجیم، کشف الگوهای پنهان و توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده دقیق برای پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماران ایفا خواهند کرد. علاوه بر این، ادغام WES با بیوپسی مایع و بررسی‌های مداوم ctDNA افق‌های جدیدی را برای تشخیص زودهنگام عود بیماری، پایش پاسخ به درمان و شناسایی مکانیسم‌های مقاومت به صورت غیرتهاجمی و در زمان واقعی می‌گشاید. در نهایت، انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ و آینده نگر برای اعتبارسنجی بالینی و اثبات اثربخشی و مقرون به صرفه بودن راهنماهای درمانی مبتنی بر WES، گامی ضروری برای تبدیل این فناوری از یک ابزار تحقیقاتی به بخشی جدایی ناپذیر از مراقبت روتین بالینی و تحقق وعده پزشکی دقیق برای همه بیماران مبتلا به سرطان پستان است (۹۱).

نتیجه‌گیری

WES به‌عنوان یک فناوری پیشرفته ژنومیک، تحولی شگرف در شناسایی مبانی مولکولی سرطان پستان ایجاد کرده است. این روش با قابلیت شناسایی هم‌زمان جهش‌های ژرم‌لاین و سوماتیک، نه تنها به کشف ژن‌های جدیدی مانند BARD1 و ATRIP در سطح جمعیت‌های بزرگ کمک کرده، بلکه در مطالعات منطقه‌ای از خاورمیانه تا آفریقا، پروفایل‌های جهشی اختصاصی و واریانت‌های نادر را آشکار ساخته است. کاربرد بالینی WES در شناسایی جهش‌های قابل هدف درمانی، تعیین بار جهشی تومور و پیش‌بینی پاسخ به ایمونوتراپی، مسیر را برای تحقق پزشکی دقیق و درمان شخصی‌سازی‌شده هموار کرده است. با وجود چالش‌هایی مانند تفسیر واریانت‌های با اهمیت نامشخص و تنوع نژادی محدود در مطالعات، انتظار می‌رود با کاهش هزینه‌های توالی‌یابی و ادغام با فناوری‌های نوین، نقش WES در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان سرطان پستان بیش از پیش گسترش یابد.

Reference

1. Haghpanah S, Hosseini-Bensenjan M, Ramzi M, Khosravizadegan Z, Rezaianzadeh A. Investigating the trends of incidence rates of breast cancer in Southern Iran: a population based survey. *BMC Women's Health*. 2023;23(1):589. doi:10.1186/s12905-023-02757-7
2. Shoorabeh FF, Goodarzi E, Shafeai F, Pordanjani SR, Abbasi M. Pattern of burden cancer breast and relationship in to human development index in Iran 2009 to 2019: an observational study

داده‌های متنوع جمعیتی می‌تواند به بهبود دقت تفسیر واریانت‌ها و کاهش نرخ VUS کمک کند (۸۶، ۸۷). در نهایت، هزینه‌های بالای توالی‌یابی و فقدان پوشش بیمه‌ای کافی برای آزمون‌های جامع ژنومی در بسیاری از نظام‌های سلامت، مانع از ادغام گسترده WES در مسیرهای تشخیصی و درمانی روتین می‌شود (۸۸، ۸۹).

چشم انداز آینده و مسیرهای تحول WES

چشم انداز آینده کاربرد بالینی WES

آینده کاربرد بالینی WES در سرطان پستان به سمت غلبه بر چالش‌های فعلی و ادغام با سایر فناوری‌های نوین پیش می‌رود. انتظار می‌رود که با استانداردسازی پروتکل‌ها و توسعه ابزارهای بیوانفورماتیک یکپارچه، هتروژنی تکنیکال کاهش یافته و قابلیت اطمینان و تکرارپذیری نتایج افزایش یابد. رویکردهای یادگیری عمیق^۱ مانند چارچوب CanAge که برای استخراج نتایج شخصی‌سازی شده در مورد خطر سرطان از داده‌های ژرم‌لاین اگزوم طراحی شده‌اند، نویدبخش تحلیل‌های دقیق‌تر و مقیاس‌پذیرتر در آینده هستند. همچنین، ابزارهای محاسباتی نوینی مانند HRProfiler که با استفاده از یادگیری ماشین قادر به شناسایی دقیق نقص ترمیم نوترکیبی همولوگ (HRD)^۲ صرفاً با داده‌های WES هستند، راه را برای استفاده حداکثری از این داده‌ها در پیش‌بینی پاسخ به درمان‌هایی مانند مهارکننده‌های پلی ADP-ریبوز پلی‌مراز (PARP)^۳ هموار می‌سازند. این پیشرفت‌ها می‌تواند وابستگی به WGS را که هنوز پرهزینه و محدود است، کاهش دهد و دسترسی به این بیومارکر مهم بالینی را در دسترس قرار دهد (۹۰).

ادغام WES با فناوری‌های نوین در پزشکی دقیق

چشم‌انداز آینده، فراتر رفتن از توالی‌یابی DNA به سمت رویکردهای یکپارچه چند-آمیکسی^۴ است. ترکیب داده‌های WES با داده‌های ترنسکریپتومیک مانند: RNA-Seq، پروتئومیکس و متابولومیکس، دید جامع‌تری از مکانیسم‌های مولکولی تومور ارائه خواهد داد و امکان شناسایی مسیرهای

based on the Global Burden of Diseases. *BMC Women's Health*. 2024;24(1):540. doi:10.1186/s12905-024-03378-4

3. Seely JM, Ellison LF, Billette J-M, Zhang SX, Wilkinson AN. Incidence of breast cancer in younger women: a Canadian trend analysis. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2024;75(4):847-54. doi:10.1177/08465371241246422

4. Pfeiffer RM, Webb-Vargas Y, Wheeler W, Gail MH. Proportion of US trends in breast cancer

³ Poly ADP-Ribose Polymerase inhibitors

⁴ Multiomics

¹ Deep learning

² Homologous Recombination Deficiency

- incidence attributable to long-term changes in risk factor distributions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018;27(10):1214–22. doi:10.1158/1055-9965.EPI-18-0098
5. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(18):1397–402. doi:10.1093/jnci/djr257
6. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(20):1571–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt213>
7. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *Jama*. 2011;306(17):1884–90. doi:10.1001/jama.2011.1590
8. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*. 2003;5(5):239. doi:10.1186/bcr628.
9. Simone V, D'avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, et al. Obesity and breast cancer: molecular interconnections and potential clinical applications. *The oncologist*. 2016;21(4):404–17. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0351>
10. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(6):350–63. doi:10.1038/s41574-021-00487-0.
11. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. *Cancer research*. 2010;70(1):4–7. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2257
12. Pristauz G, Geigl JB, Petru E. BRCA1-and BRCA2 mutations: Clinical management of patients with hereditary breast and ovarian cancer. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946). 2010;160(7-8):158–62. doi:10.1007/s10354-010-0772-7
13. Sokolova A, Johnstone K, McCart Reed A, Simpson P, Lakhani S. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. 2023;82(1):70–82. doi:10.1111/his.14808
14. Collins L, Marotti J, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerekoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012;131(3):1061–6. doi:10.1007/s10549-011-1872-9
15. Santarosa M, Maestro R. BRACking news on triple-negative/basal-like breast cancers: how BRCA1 deficiency may result in the development of a selective tumor subtype. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;31(1):131–42. doi:10.1007/s10555-011-9336-6
16. Ganatra H, Tan JK, Simmons A, Bigogno CM, Khurana V, Ghose A, et al. Applying whole-genome and whole-exome sequencing in breast cancer: A review of the landscape. *Breast Cancer*. 2024;31(6):999–1009. doi:10.1007/s12282-024-01628-9
17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(1):7–33. doi:10.3322/caac.21708
18. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(11):669–76. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.110>
19. Khan AQ, Touseeq M, Rehman S, Tahir M, Ashfaq M, Jaffar E, et al. Advances in breast cancer diagnosis: a comprehensive review of imaging, biosensors, and emerging wearable technologies. *Frontiers in Oncology*. 2025;15:1587517. doi:10.3389/fonc.2025.1587517
20. Janatolmakan M, Lashkari M, Lehto RH, Negarandeh R. Factors Associated with Delays in Breast Cancer Diagnosis in Low-and Middle-income Countries: A Scoping Review. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery* 2026;22(1):14. doi: 10.30476/ijcbnm.2025.104511.2 632.
21. Grasso A, Altomare V, Fiorini G, Zompanti A, Pennazza G, Santonico M. Innovative Methodologies for the Early Detection of Breast Cancer: A Review Categorized by Target Biological Samples. *Biosensors*. 2025;15(4):257. doi:10.3390/bios15040257
22. Cockenpot V, editor Pathological examination in breast oncology: Overview of histological types, examination procedures, predictive and innovative biomarkers. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*; 2025. doi: 10.1016/j.anplas.2025.06.017.
23. Mazzocco K, Masiero M, Carriero MC, Pravettoni G. The role of emotions in cancer patients' decision-making. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:914. doi: 10.3332/ecancer.2019.914
24. Kadam YR, Quraishi SR, Dhoble RV, Sawant MR, Gore AD. Barriers for early detection of cancer amongst urban Indian women: a cross sectional study. *Iranian journal of cancer prevention*. 2016;9(1):e3900. doi: 10.17795/ijcp.3900.
25. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, et al. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR commission on breast imaging. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(9):1137–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.06.001>
26. Tardivon AA, Athanasiou A, Thibault F, El Khoury C. Breast imaging and reporting data system (BIRADS): magnetic resonance imaging. *European journal of radiology*. 2007;61(2):212–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.08.036>
27. Shi J, Li J, Gao Y, Chen W, Zhao L, Li N, et al. The screening value of mammography for breast cancer: an overview of 28 systematic reviews with evidence mapping. *Journal of cancer research and*

- clinical oncology. 2025;151(3):102. doi:10.1007/s00432-025-06122-z
28. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool K-L, Pollack E, et al. Ultrasound for breast cancer detection globally: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global oncology*. 2019;5:1–17. doi: 10.1200/JGO.19.00127
29. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165–75. doi:10.1148/radiol.225101166
30. Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, Loo CE, Mann RM, De Jong MD, et al. MR imaging as an additional screening modality for the detection of breast cancer in women aged 50–75 years with extremely dense breasts: the DENSE trial study design. *Radiology*. 2015;277(2):527–37. doi: 10.1016/j.mric.2013.04.001
31. Radhakrishna S, Agarwal S, Parikh PM, Kaur K, Panwar S, Sharma S, et al. Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian journal of cancer*. 2018;7(2):69. DOI: 10.4103/sajc.sajc_104_18
32. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *Jama*. 2012;307(13):1394–404. doi:10.1001/jama.2012.388
33. Alauddin MM. Positron emission tomography (PET) imaging with 18F-based radiotracers. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;2(1):55. doi.org/10.2967/jnumed.108.052050
34. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EA, et al. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(8):1215–22. doi:10.2967/jnumed.108.052050.
35. Metser U, ali Mirshahvalad S, Dayes I, Parpia S, Levine M. Detection of oligometastatic disease with 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced breast cancer at initial staging: A post-hoc analysis of a multicenter randomized trial (PET ABC). *Society of Nuclear Medicine*; 2025 doi:10.1016/j.ejca.2021.05.024.
36. Kheruka SC, Jain A, Usmani MS, Al-Maymani N, Al-Makhmari N, Al-Saidi H, et al. Integrating Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography Imaging into Advanced Radiation Therapy Planning: Clinical Applications, Innovations, and Challenges. *Journal of Medical Physics*. 2025;50(2):198–206. doi: 10.4103/jmp.jmp_34_25
37. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(19):3153–8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986
38. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Molecular oncology*. 2010;4(3):192–208. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004
39. Van Dooijeweert C, Van Diest P, Ellis I. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Archiv*. 2022;480(1):3–43. doi:10.1007/s00428-021-03141-2
40. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. *Journal of cancer*. 2016;7(10):1281. doi: 10.7150/jca.13141
41. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000;182(3):311–22. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9
42. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, Petrushevska G, Bashenska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018;6(6):961. doi: 10.3889/oamjms.2018.231
43. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*. 2015;5(10):2929. DOI: 10.1186/s13058-015-0513-8
44. Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, et al. Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Communications*. 2020;40(4):135–53. https://doi.org/10.1002/cac2.12023Digital Object Identifier (DOI)
45. Lu S, Stein JE, Rimm DL, Wang DW, Bell JM, Johnson DB, et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*. 2019;5(8):1195–204. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1549
46. Yeong J, Tan T, Chow ZL, Cheng Q, Lee B, Seet A, et al. Multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence (mIHC/IF) for PD-L1 testing in triple-negative breast cancer: a translational assay compared with conventional IHC. *Journal of Clinical Pathology*. 2020;73(9):557–62. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206252
47. Karakas C, Aldrees RA, Mohamed A, Ellis IO, Fineberg SA, Ngo M-H, et al. A Validation Study of an Expanded Description of Glandular (Acinar)/Tubule Formation for the Use of Nottingham Grading System for Invasive Breast Carcinomas Demonstrates Improvement in Concordance for Breast Pathologists and Trainees in Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2025;1(aop). doi: 10.5858/arpa.2023-0163-OA
48. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer C, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical

- guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Annals of oncology*. 2013;24(3):640–7. DOI: 10.1093/annonc/mds334
49. Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Arnaud A, Levy C, Leheurteur M, Uwer L, et al. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk luminal breast cancer patients: a prospective multicenter trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict®(EpClin) use (UCBG 2–14). *The Breast*. 2020;49:132–40. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.013
50. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(2):111–21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710
51. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):717–29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
52. Chiru E-D, Vetter M. Benefits and Applications of Oncotype DX Breast Recurrence Score Testing among Breast Cancer Patients: Current Recommendations and Controversies. *healthbook TIMES Oncology Hematology*. 2023;20(2):1-23. doi:10.36000/hbT.OH.2023.16.107
53. Cooper K, Nalbant G, Essat M, Harnan S, Wong R, Hamilton J, et al. Gene expression profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in lymph node-positive early breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment* 2025;210(2):229-47. doi: 10.1007/s10549-024-07596-0.
54. Kusta O, Rift CV, Risør T, Santoni-Rugiu E, Brodersen JB. Lost in digitization—A systematic review about the diagnostic test accuracy of digital pathology solutions. *Journal of pathology informatics*. 2022;13:100136. doi: 10.1016/j.jpi.2022.100136.
55. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanahally A, Feldman M, Ganesan S, Shih NN, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. *Scientific reports*. 2017;7(1):46450. doi: 10.1038/srep46450.
56. Liu Y, Han D, Parwani AV, Li Z. Applications of artificial intelligence in breast pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2023;147(9):1003–13 doi: 10.5858/arpa.2022-0457-RA.
57. Khan SA, Khan SB, Khan LU, Farooq A, Akhtar K, Asiri AM. Fourier transform infrared spectroscopy: fundamentals and application in functional groups and nanomaterials characterization. *Handbook of materials characterization*: Springer; 2018. p. 317–44. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92955-2_9
58. Liang Y, Wei Z, Dai Y, Chen X, Du S, Wong C, et al. An interpretable AI system reduces false-positive MRI diagnoses by stratifying high-risk breast lesions. *Nature Communications*. 2026. doi: 10.1038/s41467-026-69212-7.
59. Popova L, Carabetta VJ. The use of next-generation sequencing in personalized medicine. *High throughput gene screening: methods and protocols*. 2024:287–315. doi: 10.1007/978-1-0716-4192-7_16.
60. Kamps R, Brandão RD, van den Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthouleas S, Blok MJ, et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(2):308. doi: 10.3390/ijms18020308.
61. Mohd Zuhdi NF, Siddig A, Mohd Nafi SN, Md Salleh MS, Yahya MM, Wan Zain WZ, et al. Next-generation sequencing in breast cancer: current clinical applications and future directions. *Annals of Medicine*. 2025;57(1):2569989. doi: 10.1080/07853890.2025.2569989.
62. Herman S, Varga D, Deissler HL, Kreienberg R, Deissler H. Medium-sized deletion in the BRCA1 gene: limitations of Sanger sequencing and MLPA analyses. *Genetics and molecular biology*. 2012;35:53–6. doi: 10.1590/s1415-47572012005000001
63. Pasmans CT, Tops BB, Steeghs EM, Coupé VM, Grünberg K, De Jong EK, et al. Micro-costing diagnostics in oncology: from single-gene testing to whole-genome sequencing. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2021;21(3):403–13. doi: 10.1080/14737167.2021.1917385
64. Sokolenko AP, Suspitsin EN, Kuligina ES, Bizin IV, Frishman D, Imyanitov EN. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing. *Cancer letters*. 2015;369(2):274–88. doi: 10.1016/j.canlet.2015.09.014.
65. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *Journal of human genetics*. 2014;59(1):5–15. doi: 10.1038/jhg.2013.114.
66. Collister JA, Smith-Byrne K, Atkins J, Reeves G, Hunter DJ. Meta-analysis of exome-wide gene burden analysis of breast cancer susceptibility genes. *Npj Breast Cancer*. 2025;11(1):111. doi: 10.1038/s41523-025-00826-8.
67. Koh J, Kim J, Woo G-U, Yi H, Kwon SY, Seo J, et al. Harnessing institutionally developed clinical targeted sequencing to improve patient survival in breast cancer: a seven-year experience. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2024;57(2):443–56. doi: 10.4143/crt.2024.296.
68. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *Jama*. 2014;312(18):1880–7. doi: 10.1001/jama.2014.14604
69. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *Journal of medical genetics*.

- 2011;48(9):580–9. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100223.
70. Moon Y, Hong CH, Kim Y-H, Kim J-K, Ye S-H, Kang E-K, et al. Enhancing Clinical Applications by Evaluation of Sensitivity and Specificity in Whole Exome Sequencing. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(24):1325. doi: 10.3390/ijms252413250
71. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nature genetics*. 2003;33(3):228–37. doi: 10.1038/ng1090.
72. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461(7261):272–6. doi: 10.1038/nature08250.
73. Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya HS, Verma IC, Puri RD, Alaiya AA, et al. Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;89(6):745–50. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.10.011.
74. Das R, Deb S, Suresh P. TMB as a predictive biomarker for ICI response in TNBC: current evidence and future directions for augmented anti-tumor responses. *Clinical and Experimental Medicine*. 2026;26(1):25. DOI: 10.1007/s10238-025-01892-9
75. Chang Y-S, Chang C-M, Lin C-Y, Chao D-S, Huang H-Y, Chang J-G. Pathway mutations in breast cancer using whole-exome sequencing. *Oncology research*. 2020;28(2):107. doi: 10.3727/096504019X15698362825407.
76. Velayutham D, Elango R, Rashid S, Al-Sarraf R, Akhtar M, Ouararhni K, et al. Somatic Mutation Profiling and Therapeutic Landscape of Breast Cancer in the MENA Region. *Cells*. 2025;14(22):1791. doi: 10.3390/cells14221791.
77. Liu Y, Helgadottir HT, Kharaziha P, Choi J, López-Giráldez F, Mane SM, et al. Whole-exome sequencing of germline variants in non-BRCA families with hereditary breast cancer. *Biomedicine*. 2022;10(5):1004. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10051004>
78. Dalal Amandi A-R, Jabbarpour N, Shiva S, Bonyadi M. Identification of Two Novel Pathogenic Variants of the ATM Gene in the Iranian-Azeri Turkish Ethnic Group by Applying Whole Exome Sequencing. *Current Genomics*. 2023;24(6):345–53. doi: 10.2174/0113892029268949231104165301
79. Sarmadi A, Javanmard SH, Zeinalian M, Hosseinzadeh M, Tabatabaiefar MA. Prevalence of Novel and Recurrent Pathogenic Variants in BRCA Genes in a Cohort of Iranian Hereditary Breast Cancer Patients. *Advanced Biomedical Research*. 2025;14(1):175. doi: 10.4103/abr.abr_681_24.
80. Boujemaa M, Hamdi Y, Guidara S, Souissi A, Bouaziz H, Mejri N, et al. Exome sequencing reveals new insights into the germline landscape of inflammatory breast cancer among Tunisian patients. *Journal of Translational Medicine*. 2025;23(1):1089. doi: 10.1186/s12967-025-07027-8.
81. Elgaaied AB. 1st Congress of Tunisian Society of Human Genomics, October 17-19, 2024, Sousse, Tunisia. *Journal of Community Genetics*. 2025;16(1):S1–S43. DOI:<https://doi.org/10.1007/s12687-025-00772-9>
82. Gervas P, Molokov A, Babyshkina N, Ivanova A, Kollantay O, Buldakov M, et al. Whole Exome Sequencing Revealed Rare Variants in BRCA2, RAD51D, FANGC, CYP24A1 Genes in Breast/Ovarian Cancer Patients from a Small Buryat Ethnic Group. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2026;27.2.651. doi: 10.31557/APJCP.2026.27.2.651.
83. Lai J, Xi Z, Zhu D, Zhang Q, Yang Y, Wang X, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and the risk of breast cancer: a UK Biobank cohort study. *International Journal of Surgery*. 2025;111(11):750716. doi:10.1097/JS9.0000000000003060.
84. Nierenberg JL, Adamson AW, Hu D, Huntsman S, Patrick C, Li M, et al. Whole exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for estrogen-receptor-negative breast cancer in Hispanic/Latina women. *Nature communications*. 2025;16(1):7816. doi:10.1038/s41467-025-60564-0
85. Prankeviciene E, Racacho L, Ghani M, Nfonsam L, Potter R, Sinclair-Bourque E, et al. Interplay between probe design and test performance: overlap between genomic regions of interest, capture regions and high quality reference calls influence performance of WES-based assays. *Human Genetics*. 2021;140(2):289–97. doi:10.1007/s00439-020-02201-y
86. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature*. 2016;538(7624):161–4. doi: 10.1038/538161a.
87. Sherman RM, Salzberg SL. Pan-genomics in the human genome era. *Nature Reviews Genetics*. 2020;21(4):243–54. doi: 10.1038/s41576-020-0210-7.
88. Rony R, Deng S, Yang S, Doig K, Goode DL. Putative breast cancer risk variants from populations of South Asian ancestry are under-represented in public variant classification databases. *Breast Cancer Research*. 2026;28(1):5. doi: 10.1186/s13058-025-02166-8.
89. Bertier G, Héty M, Joly Y. Unsolved challenges of clinical whole-exome sequencing: a systematic literature review of end-users' views. *BMC medical genomics*. 2016;9(1):52. doi: 10.1186/s12920-016-0213-6.
90. Lim J, Ju YS. Leveraging whole-exome sequencing and mutational signatures to detect homologous recombination deficiency in cancer. *Cancer Research*. 2025;85(13):2348–50. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-25-2105.
91. Jha M, Hasija Y. Development and validation of AI-driven multi-omics language models for cancer genomics: A comprehensive review. *Computational Biology and Chemistry*. 2025:108662. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2025.108662.