

## المخلص

يعتبر سرطان الرحم أكثر سرطانات الجهاز التناسلي شيوعا في النساء اللاتي في سن وقبل سن اليأس وينسب عاليه جدا لذلك صممت هذه الدراسة لمعرفة دور الطفرات الوراثية في أجيالين CYP1B1, COMT المسؤولين عن ايض الاستروجين في أحداث سرطان الرحم, كذلك تم البحث في هذه الدراسة لتحديد الأنواع الشائعة لسرطان الرحم وتحديد مراحلها ودرجة انتشارها في أنسجة المرضى المصابين بسرطان الرحم.

أخذت 50 عينة دم ونسيج من مريضات بسرطان الرحم بأعمار تتراوح بين 15-72 سنة, حيث جمعت العينات (الدم) والأنسجة بعد الاستئصال الجراحي في (مستشفى البصرة التعليمي للولادة والأطفال) حيث كانت الحالات من البصرة, ميسان والناصرية كذلك أخذت 50 عينة دم فقط من نساء سليمات في نفس العمر والمحافظه كسيطرة, وتم جمع الأسئلة اعتمادا على التشخيص المرضي, طبيعة وعادة التغذية, الحال الزوجية, عدد مرات الإنجاب وتاريخ العائلة للسرطان.

جمعت نماذج الدم باستخدام أنابيب معقمة حاوية على EDTA وحفظت في -20 م لاستخدامها في استخلاص DNA و PCR بينما جمعت الأنسجة من سرطان الرحم لدراسة النسيجية المرضية بعد حفظها بالفورمالين بتركيز 10% لمدة 48 ساعة.

أظهرت النتائج شيوعية مرض سرطان الرحم في البصرة بنسبة 82%, 4% في ميسان و 14% في الناصرية وان ظهور السرطان كان في الأعمار بين 45-55 سنة كذلك أوجدت النتائج أن نسبة 90% من النساء المريضات و 80% من نساء السيطرة كن متزوجات بينما 10% من الحالات و 20% من السيطرة كن غير متزوجات. كما بينت النتائج أن نسب 26% من الحالات يتناولن اللحوم الحمراء, 44% يتناولن اللحوم البيضاء (السماك والدجاج) و 30% يتناولن كلا النوعين, في حين 20% من نساء السيطرة يتناولن اللحوم الحمراء و 24% يتناولن اللحوم البيضاء و 56% يتناولن كلا النوعين.

أظهرت النتائج أن نسبة 22% من الحالات يعانين من مرض داء السكري وارتفاع ضغط الدم, 10% يعانين من مرض داء السكري, 12% يعانين من مرض ارتفاع ضغط الدم, بينما 56% لم يعانين من الأمراض السابقة الذكر, في حين اظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من نساء السيطرة 4% يعانين من مرض داء السكري, 2% يعانين من مرض ارتفاع ضغط الدم, بينما 94% لم يعانين من الأمراض السابقة الذكر.

أوجدت الدراسة أن 28% و 10% لكل من الحالات والسيطرة على التوالي كان لهن تاريخ عائلي للإصابة بمرض السرطان, وان 72% و 90% لكل من الحالات والسيطرة على التوالي لم يكن لهن تاريخ عائلي للإصابة بمرض السرطان.

أظهرت النتائج قلة حدوث مرض سرطان الرحم بزيادة عدد مرات الإنجاب. وبينت النتائج أن معظم الحالات المرضية كانت تقع ضمن مرحلة الأولى من انتشار المرض بنسبة 40% وبالدرجة الثالثة من انتشارها بالنسيج بنسبة 20%.

تفاصيل تحليل الطفرات الوراثية للجين CYP1B1 لكل من الحالات والسيطرة حيث بينت أن تكرار الطراز المتجانس النوع البري ليوسين اليوسين 14% و 68%, الطراز المتجانس الطافر فالين \فالين 32% و 28% بينما الطراز المتباين ليوسين \فالين 54% و 4% كما اظهر التحليل الإحصائي زيادة خطورة الإصابة بسرطان مع الطراز المتجانس الطافر فالين \فالين بنسبة فرق 5.55 ومجال ثقة 11.951-2.578 كذلك مع الطراز المتباين ليوسين \فالين بنسبة فرق 65.5 ومجال ثقة 210.687-20.407 كذلك مع ارتباط الطرازين الطافر والمتباين بنسبة فرق 13.053 ومجال ثقة 26.392-6.456.

تبعاً لمراحل المرض المختلفة أظهرت النتائج زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرحم بالمرحلة الثانية IIB مرتين بنسبة فرق 2.331 ومجال ثقة 0.18-29.03 في حين المرحلة الثالثة IIIA والمرحلة الرابعة

IVB افتزداد خطورة الإصابة بسرطان الرحم بدرجة كبيرة وأكثر بستة مرات و بنسبة فرق 6.138 ومجال ثقة 6-0.772. تفاصيل تحليل الطفرات الوراثية للجين COMT لكل من الحالات والسيطرة حيث بينت أن تكرار الطراز المتجانس النوع البري ميثايونين\ ميثايونين 2% و70% الطراز المتجانس الطافر فالين \فالين 40% و14% بينما الطراز المتباين ميثايونين \فالين 58% و16%. اظهر التحليل الإحصائي زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرحم مع الطراز المتجانس الطافر فالين \فالين بنسبة فرق 12.25 ومجال ثقة 0.0022-0.3879 كذلك مع الطراز المتباين ليوسين \فالين بنسبة فرق 9.655 ومجال ثقة 0.0047-0.0463 كذلك مع ارتباط الطرازين الطافر والمتباين بنسبة فرق 10.71 ومجال ثقة 0.0017-0.35.

تبعاً لمراحل المرض المختلفة أظهرت النتائج زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرحم مرتين بالمرحلة الأولى IC بنسبة فرق 2.66 ومجال ثقة 0.8496-10.356 كذلك بالمرحلة الثانية IIB أربعة أضعاف و بنسبة فرق 4.0 ومجال ثقة 0.849-18.836 وتبعاً لدرجة انتشار المرض بالنسيج أظهرت النتائج زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرحم مع الطراز المتجانس الطافر فالين \فالين كذلك مع الطراز المتباين ميثايونين \فالين للجين COMT في الدرجة الثانية بنسبة فرق 1.714 ومجال ثقة 0.572-51.33 والدرجة الثالثة بنسبة فرق 6.5844 ومجال ثقة 6.210-16.25.

بينت النتائج زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرحم مع الطراز الطافر للجين CYP1B1 ليوسين \فالين والطراز الوراثي الطافر للجين COMT ميثايونين \فالين في النساء المريضات مرتين ضعف النساء السليمات وبنسبة فرق 2.625 ومجال ثقة 0.838-8.22.

أظهرت الدراسة النسيجية المرضية وجود حالات مختلفة لأنواع مختلفة من سرطانات الرحم وبدرجات انتشار مختلفة حيث وجدت 5 حالات كانت من نوع السرطانة الغدية الحرفية، 14 حالة من نوع السرطانة الغدية لبطانة الرحم، 5 حالات تمثلت بالسليمة، 7 حالات كانت من نوع سرطانة عضلات الرحم، 14 حالة كانت مختلطة بين النوعين السرطانة الغدية لبطانة الرحم و سرطانة عضلات الرحم. ووجدت حالتين تمثلت بسرطانة الخلايا المدورة لبطانة الرحم، وحالة واحدة كانت السرطانة الغدية الكيسية المخاطية لبطانة الرحم وحالة واحدة تمثلت بالسرطانة الطلائية لجدار الرحم وحالة واحدة كانت السرطانة المخاطية.

## Abstract

Endometrial cancer is the most common gynecological cancer and occurs chiefly among postmenopausal and premenopausal women in a highly rates, so this work was designed to know the role of mutation in CYP1B1 and COMT genes responsible for estrogen metabolism in the incidence of endometrial cancer.

The study investigate to determine the most commune types of uterus cancer and its stages and grade . A total of Fifty patient women with endometrial cancer ,aged between 15- 72 years were contacted after surgery in education Basrha hospital for deliveries and children . Conditions from (Basrha ,Missan and Nassiriyha).Also Fifty healthy women with the same age and state as control. They were asked to fill-up aquestionnaire regarding their clinicopathological features and eating habits , marriage status, number of deliveries, which have been implicated to be the risk factors in the causation of

cancer. The blood samples were collected in sterilized tube with EDTA , brought to the laboratory and kept directly in -20oC till used for DNA extraction and PCR , while the tissue samples were collected from endometrial cancer for histopathological study and kept in formalin 10% for 48 hour. The results show that the patients were mostly from AL- Basrah city ( 82 % ) ,Missan ( 4%) and Nassiriyha (14% ). The incidence of the endometrial cancer increased in between the age 45-55 years;90% of the patients and 80% of the control were married while 10% of the patients and 20% of control were unmarried .

The results have shown that 26% of the patients consumed red meat ,44% consumed white meat(fish and chicken) and 30 % consumed mixed food while 20% of the control consumed red meat,24% consumed white meat(fish and chicken) and 56 % consumed mixed food; the results have shown that 22% of the patients suffer from diabetes, hypertension 10 % , diabetes and hypertension 12% and 56% did not suffer from the above diseases; while the results that collected from the control show 4% suffer from diabetes, hypertension 2% and 94% did not suffer from the above diseases; 28% and 10% of the patients and the control had family history respectively, while 72% and 90% of patients and control were without family history of cancer; also the results show a decrease the incidence of endomaterial cancer with an increase in the number of gestation . The results show that 40%of cases were at stage I ,16% of them were stage IB and 24%of them were stage IC,16% were at stage II( IIB), 28%at stage III (IIIA) and 16% were at stage IV (IVB) and 24%of cases were grad I ,36%grad II and 40%grad III.

The detailed analysis of polymorphisms in CYP1B1 among the patients and controls, the frequency of CYP1B1 homozygous wild type Leu/Leu respectively was 14% and 68% and that of homozygous mutant Val/Val was32% and 28% respectively.The heterozygous Leu/Val was 54% in endometrial cancer cases compared to 4% in control .

The statistical analysis shows an increase risk of endomaterial cancer with homozygous mutant Val/Val genotype with an OR of5.55 (95% CI=2.578-11.951) ,also with heterozygous Leu/Val with an OR of 65.5 (95% CI=20.407-210.687) and with Leu/Val + Leu/Val genotype with an OR of 13.053(95% CI =6.456-26.392).

The risk of cancer increased to two fold with stage IIB stage IIB with an OR of 2.331(95%CI=0.18-29.03),while in stage IIIA and IVB the risk increased highly to more than six fold with an OR of 6.138(95% CI= 6.025 - 0.772).The detailed analysis of polymorphisms in COMT gene among the patients and

controls, the frequency of COMT homozygous wild type Met/Met genotype respectively was 2% and 70% and that of homozygous mutant Val/Val genotype was 40% and 14% respectively. The heterozygous Val/Met increased to 58% in endometrial cancer cases compared to 16% in control. The statistical analysis shows increased risk with homozygous mutant Val/Val genotype with an OR of 12.25 (95% CI=0.0022-0.0463), also with heterozygous Val/Met with an OR of 9.655 (95% CI=0.0017-0.35) and with Val/Val + Val/Met genotype with an OR of 10.71 (95% CI =0.002-0.0375). When stratified the patient according to different stages of endometrial cancer, we found the risk of cancer increased to two fold with stage IC with an OR of 2.66 (95% CI=0.686-10.356) and increased to risk four fold with stage IIB with an OR of 4.0 (95% CI=0.849-18.836), while in stage IIIA and IVB there was no association with an OR of 1.777 (95% CI=0.468-6.499) and with an OR of 1.333 (95% CI=0.315-5.641) and the risk of cancer increased to about two fold in grad II risk with OR of 1.714 (95% CI=0.572-51.33). While grad III the risk highly increased to 6.5 fold with an OR of 6.5844 (95% CI=6.210-1.625); also show that the risk of cancer increased in patient how had CYP1B1 mutant allele Leu/Va and COMT mutant allele Val/Met to 2.6 fold with an OR of 2.625 (95% CI=0.838-8.22).

Histopathological study show (5) cases represented by endometrial adeno-squamous carcinoma; were (14) cases type endometrial adenocarcinoma; (5) cases type endometrial polyp; (7) cases were endometrial leiomyosarcoma; In (14) cases two type of endometrial cancer mixed with each other, the endometrial adenocarcinoma with endometrial leiomyosarcoma; (2) cases endometrial spheroidal cell carcinoma; (1) case was endometrial mucinous cyst adenoma; Also (1) case was endometrial intra-epithelial carcinoma of uterine wall and (1) case represented by mucous carcinoma.