

Comparison of the Serum Level of β -hCG, Calcium, Phosphorus and Alkaline Phosphatase Activity between Ovarian Cancer Patients and Healthy Individuals

Bakrani Balani M.¹ *MSc*, Shahanipour K.* *PhD*, Mehrzad V.² *PhD*

*Biochemistry Department, Biological Sciences Faculty, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

¹Biochemistry Department, Biological Sciences Faculty, Fars Science & Research Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

²Internal Medicine Department, Medicine Faculty, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Aims: Ovarian cancer is the most common lethal malignancy female reproduction system which is diagnosed in advanced stages in the majority of cases. The main purpose of this study was to compare serum level of β -hCG tumor markers, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase enzyme activity in healthy subjects and patients with ovarian cancer and to investigate the possibility of using these factors as markers of ovarian cancer.

Materials & Methods: This case-control study was carried out on people referring to Seyedoshohada Hospital in Isfahan and 44 women with ovarian cancer and 44 healthy women were studied from February 2012 to April 2012. β -hCG tumor marker was measured using ELISA method and serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase enzyme activity was measured by the photometric method. Independent T-test was used to compare studied indices between two groups.

Findings: A significant difference was observed only between β -hCG mean of patient group (2.96 ± 1.30 units per liter) and healthy group (2.27 ± 1.17 units per liter) ($p=0.014$). The mean concentration of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase activity were not significant between patients and healthy groups ($p>0.05$).

Conclusion: β -hCG serum level in ovarian cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy is more than healthy subjects. Also, serum level of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase enzyme activity in ovarian cancer patients under therapy is not associated with the disease status.

Keywords

Ovary (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010053>);

β -hCG (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68018997>);

Calcium (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68002118>);

Phosphorus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010758>)

* Corresponding Author

Tel: +9831137653258

Fax: +9831137432601

Address: No. 21, Parsian Building, Shahid Kouhanjani Alley, Khayam Street, Isfahan, Iran

shahanipur_k@yahoo.com

Received: February 22, 2014

Accepted: July 23, 2014

ePublished: September 23, 2014

مقایسه سطح سرمی β -hCG، کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز بین بیماران مبتلا به سرطان تخمدان و افراد سالم

مهناز بکرانی بالانی MSc

گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد علوم تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

کهنین شاهی پور PhD*

گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

ولی... مهرزاد PhD

گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

اهداف: سرطان تخمدان شایع‌ترین بدخیمی کشنده دستگاه تناسلی زنان است که در اکثریت موارد در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. هدف اصلی از این مطالعه مقایسه سطح سرمی نشانگرهای توموری β -hCG، کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در افراد سالم و مبتلا به سرطان تخمدان و بررسی امکان استفاده از فاکتورهای فوق به عنوان مارکر سرطان تخمدان بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه مورد-شاهدی حاضر در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان سیدالشهدا^(ک) اصفهان انجام شد و ۴۴ زن مبتلا به سرطان تخمدان و ۴۴ زن سالم از بهمن‌ماه سال ۱۳۹۱ تا آخر اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. نشانگر تومور β -hCG به روش الایزا و میزان کلسیم و فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز به روش فوتومتریک اندازه‌گیری شد. برای مقایسه شاخص‌های مورد بررسی بین دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: تنها اختلاف معنی‌دار بین میانگین غلظت β -hCG گروه بیمار ($2/96 \pm 1/30$ واحد بر لیتر) و گروه سالم ($2/27 \pm 1/17$ واحد بر لیتر) مشاهده شد ($p=0/014$). اختلاف میانگین غلظت کلسیم، فسفر و فعالیت آلکالین فسفاتاز بین گروه بیمار و گروه سالم معنی‌دار نبود ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی β -hCG در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی بیشتر از افراد سالم است. همچنین سطح سرمی کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در افراد مبتلا به سرطان تخمدان تحت درمان ارتباطی با وضعیت بیماری ندارد.

کلیدواژه‌ها: تخمدان، گنادوتروپین جفتی انسانی، کلسیم، فسفر

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۲/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۵/۰۱

*نویسنده مسئول: shahanipur_k@yahoo.com

مقدمه

تومورها و سرطان نتیجه تقسیم سلولی کنترل‌نشده هستند. به طور طبیعی، تقسیم سلولی توسط خانواده‌ای از فاکتورهای رشد خارج

سلولی تنظیم می‌شود. این عوامل پروتئین‌هایی هستند که باعث تقسیم و در برخی موارد تمایز سلول در حال استراحت می‌شوند. نتیجه، یک تعادل دقیق بین تشکیل سلول‌های جدید و تخریب سلول‌هاست. هنگامی که این تعادل توسط نقص در پروتئین‌های تنظیمی به هم می‌خورد، منجر به تشکیل کلونی از سلول‌هایی می‌شود که به طور مکرر و بدون تنظیم تقسیم می‌شوند (یک تومور)؛ تا زمانی که حضور آنها با عملکرد طبیعی بافت تداخل کند (سرطان) [۱].

یکی از علل مهم مرگ‌ومیر در زنان، ابتلا آنان به انواع سرطان‌هاست و سرطان تخمدان، چهارمین علت مرگ‌ومیر در زنان است [۲]. سرطان تخمدان شایع‌ترین بدخیمی کشنده دستگاه ژنیکولوژیک با میانگین بقای پنج‌ساله حدود ۴۰٪ است و شیوع بیشتری در کشورهای غربی دارد. علی‌رغم شناسایی روش‌های درمانی جدید در سرطان تخمدان، بیماری اکثر مبتلایان بعد از درمان اولیه مجدداً عود کرده و عمر زیادی نمی‌کنند که از مهم‌ترین علل آن تشخیص بیماری در زمانی است که پیشرفت زیادی کرده است. حال آنکه تحقیقات نشان می‌دهد تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی می‌تواند سبب کاهش ۵۰٪ مرگ‌ومیر ناشی از سرطان تخمدان شود [۳، ۴].

سرطان تخمدان یکی از مباحث عمده در حیطه جراحی است که نیاز به درمان جدی و غالباً پیچیده دارد و انرژی روانی و فیزیکی بیمار را تحلیل می‌برد. به همین دلیل امروزه توجه خاصی به استفاده از روش‌های حساس، سریع و ارزان برای تشخیص آن شده است که یکی از آنها استفاده از نشانگرهای توموری سرمی است. نشانگرهای تومور اغلب ترکیباتی پروتئینی هستند که در ادرار یا سرم فرد وجود دارند و توسط تومور یا بدن فرد در پاسخ به سرطان تولید می‌شوند. نشانگرهای تومور انواع مختلفی دارند؛ برخی در نوع خاصی از سرطان تولید می‌شوند و به اصطلاح اختصاصی هستند و برخی در انواع مختلفی از سرطان‌ها دیده می‌شوند [۵].

گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG)، سیالوگلیکوپروتئینی متعلق به خانواده هورمون‌های TSH، FSH و LH است که از ۲ زیرواحد α و β تشکیل شده است. زیرواحد α فای آن ۹۲ اسیدآمینه و زیرواحد بتای آن ۱۴۶ اسیدآمینه دارد. زیرواحد α فای تمام هورمون‌های گلیکوپروتئینی این خانواده (TSH، FSH و LH) مشابه است و تفاوت زیرواحد بتای این هورمون‌ها مربوط به دنباله ۲۴ اسیدآمینه‌ای است که در پایانه C هورمون hCG واقع شده و پپتید پایانه C (CTP) نام دارد. تولید هورمون hCG در طول دوران بارداری توسط سلول‌های سیتوتروفوبلاستیک جفت و در سرطان‌ها توسط تومورها صورت می‌گیرد؛ به ویژه حضور hCG و زیرواحدهای آن مخصوصاً β -hCG در انواع مختلف سلول‌های سرطانی نشان داده شده است [۶]. β -hCG عامل متاستاز و رشد موضعی در تومورهاست. از این رو نقش hCG به عنوان نشانگر

هدف اصلی از این مطالعه مقایسه سطح سرمی نشانگرهای توموری β -hCG، کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در افراد سالم و مبتلا به سرطان تخمدان و بررسی امکان استفاده از فاکتورهای فوق به عنوان مارکر سرطان تخمدان بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه مورد-شاهدی حاضر در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان سیدالشهدا^(۱) اصفهان انجام شد و افراد مبتلا به سرطان تخمدان که قبلاً تحت عمل جراحی تخمدان قرار گرفته و در زمان مطالعه تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی قرار داشتند و از طرف پزشکان معالج از بهمن‌ماه سال ۱۳۹۱ تا آخر اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۲ به این مرکز درمانی معرفی شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. مصرف‌کنندگان دخانیات و افراد مبتلا به سایر بیماری‌ها به مطالعه وارد نشدند. حداقل حجم نمونه با استفاده از فرمول کوکران ۴۴ نفر برای هر گروه تخمین زده شد. افراد گروه سالم از میان افراد داوطلبی انتخاب شدند که در بررسی‌های به‌عمل‌آمده از نظر سن، سابقه مصرف سیگار و سابقه سرطان تخمدان در بستگان درجه اول با افراد گروه بیمار همگن بودند.

پس از اخذ رضایت از افراد مورد مطالعه، نمونه‌های خون به روش استاندارد نمونه‌گیری وریدی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف پس از ۸ ساعت ناشتایی به میزان ۵ میلی‌لیتر گرفته شد. سرم نمونه‌ها پس از سانتریفیوژ در لوله‌های جداگانه تا زمان بررسی‌های بیوشیمیایی در دمای 4°C نگهداری شدند. نشانگر تومور β -hCG با استفاده از کیت به روش الایزا (بیشتازطب؛ ایران)، میزان کلسیم و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز با استفاده از کیت به روش فتومتریک (درمان‌کاو؛ ایران) و میزان فسفر نیز با استفاده از کیت به روش فتومتریک (پارس‌آزمون؛ ایران) اندازه‌گیری شد. پس از ورود داده‌ها به نرم‌افزار آماری SPSS 17، با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها براساس آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای مقایسه شاخص‌های مورد بررسی بین دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه بیمار $53/3 \pm 15/2$ (محدوده سنی ۲۳-۸۷ سال) و در گروه سالم $43/6 \pm 15/6$ (محدوده سنی ۲۳-۸۶ سال) بود.

تنها اختلاف معنی‌دار بین میانگین غلظت β -hCG گروه بیمار ($2/96 \pm 1/30$ واحد بر لیتر) و گروه سالم ($2/27 \pm 1/17$ واحد بر لیتر) مشاهده شد ($p=0/014$). اختلاف میانگین ($p=0/063$) غلظت کلسیم بین گروه بیمار ($9/92 \pm 0/54$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و گروه سالم ($9/71 \pm 0/53$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، همچنین اختلاف میانگین

زیستی پیش‌آگهی در سرطان‌های مختلف مثل تخمدان، پروستات، پانکراس و غیره ارزیابی شده است. با کریستالوگرافی hCG، موتیف ساختاری گره سیستین (Cysteine Knot) در آن مشخص شده که وجه مشخصه فاکتورهای رشد است و پیشنهاد شده که hCG ترشحی، مثل یک فاکتور رشد عمل کرده، باعث افزایش VEGF که عامل مهمی در آنژیوژنز (رگ‌زایی) است، می‌شود [۷].

کلسیم فراوان‌ترین ماده معدنی بدن است. این عنصر حیاتی به طور عمده در استخوان‌ها یافت می‌شود، اما مقادیر کم آن در خارج از استخوان‌ها در واکنش‌های حیاتی دخیل است. برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها، پاسخ به بسیاری از هورمون‌ها و انعقاد خون ضروری است و همچنین نقش مهمی در انقباض عضلانی و انتقال پیام عصبی در سیناپس‌ها بر عهده دارد. کلسیم خون به ۳ فرم کلی یونیزه و آزاد (50% کل کلسیم پلاسما)، متصل به پروتئین‌های پلاسمایی (40% کل کلسیم پلاسما) و در ترکیب با بی‌کربنات، سیتрат و فسفات (10% کل کلسیم پلاسما) یافت می‌شود. فرم یونیزه کلسیم خون در کنترل عوامل هورمونی و ایجاد علائم بالینی دخیل است و از طریق کلیه دفع می‌شود، هر چند که این ۳ فرم در پلاسما با یکدیگر در حال تعادل هستند. کاهش پروتئین‌های پلاسما اگر چه موجب کاهش کلسیم تام می‌شود لیکن با توجه به ثابت ماندن غلظت فرم یونیزه در این حالت علائم کمبود کلسیم ظاهر نمی‌شود [۱]. فسفات یکی از اجزای اساسی تمامی بافت‌های بدن است و تقریباً در تمامی واکنش‌های متابولیک شرکت می‌نماید. در افراد طبیعی 85% فسفات بدن در عضلات و 15% آن در دیگر بافت‌ها جای گرفته و تنها 1% فسفات کل بدن در فضای خارج سلولی است. یون فسفات علاوه بر نقش‌های متابولیکی خود، نقش ساختمانی مهمی در اسیدهای نوکلئیک و فسفولیپیدها نیز ایفا می‌نماید. متابولیسم فسفات به متابولیسم کلسیم وابسته است و تعادل آن عموماً توسط هورمون‌های تنظیم‌کننده کلسیم خون کنترل می‌شود [۱]. آلکالین فسفاتاز از آنزیم‌های هیدرولاز است که استرهای آلی اسیدفسفریک را در pH قلیایی ($9-10/5$) هیدرولیز می‌کند و فسفات را آزاد می‌نماید. آلکالین فسفاتاز آنزیم غشای سلولی است و در بسیاری از بافت‌های بدن یافت می‌شود اما در روده، استخوان، کبد، کلیه و جفت زیاد و در کبد و استخوان از همه بیشتر است. آلکالین فسفاتاز، ۸ ایزوآنزیم دارد که در ۳ گروه ایزوآنزیم‌های روده‌ای، جفتی و غیرجفتی جای می‌گیرند. ایزوآنزیم‌های غیرجفتی می‌توانند کبدی، ریوی، استخوانی، طحالی، غیرطبیعی (آتی‌پیک یا توموری) یا ریگان (Regan) باشد که در زمان جنینی تولید می‌شود و بعد از تولد افزایش آن در سرم می‌تواند حاکی از سرطان باشد. تعیین فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز حساس‌ترین آزمون برای بررسی متاستاز تومور به کبد است [۸].

(p=۰/۸۱)	غلظت فسفر	بین	گروه	بیمار
(۳/۸۵±۰/۵۱ میلی گرم بر دسی لیتر)	و	گروه	سالم	
(۳/۸۲±۰/۵۵ میلی گرم بر دسی لیتر)	و اختلاف	میانگین	فعالیت	
(p=۰/۲۳)	بین	گروه	بیمار	
(۴۶/۴۳±۳۷/۶۱ واحد بر لیتر)	و	گروه	سالم	
(۱۳۷/۳۰±۳۲/۴۸ واحد بر لیتر)	معنی دار نبود.			

بحث

بررسی حاضر که در ۴۴ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان که تحت شیمی درمانی بودند و ۴۴ فرد سالم انجام شد، نشان داد که β -hCG افراد مبتلا به سرطان تخمدان بیشتر از افراد سالم است و با توجه به گزارشاتی که توسط پژوهشگران ارائه شده و نتایج به دست آمده از این پژوهش، سطح سرمی β -hCG بیماران مبتلا به سرطان تخمدان تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی با وضعیت بیماری آنها ارتباط دارد و در تومورهای سلول های زایا بالا می رود. گیرنده های گنادوتروپین در اپیتلیوم سطحی تخمدان و در حدود نیمی از کارسینوم های تخمدان بیان می شود و گنادوتروپین ها نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان تخمدان دارند [۹]. مطالعات انجام شده توسط محققین نشان می دهد که آنتی بادی های مونوکلونال ضد hCG می توانند در تیمار هدفمند سرطان استفاده شوند، چون سلول های سرطانی، ژن hCG را بیان می کنند [۶]. نتایج مطالعه ای نشان می دهد که میزان hCG سرم در ۲۶/۷٪ بیماران خوش خیم و حدود ۶۷٪ بیماران مبتلا به توده های بدخیم تخمدان بالا می رود و سطح سرمی hCG در بیماران مبتلا به تومورهای خوش خیم و بدخیم تخمدان متفاوت است [۱۰]. زیر واحد بتای هورمون hCG در بیشتر سرطان های اندام زایشی زنان تولید می شود و موجب افزایش رشد و تهاجم سلول های سرطانی می شود و به عنوان پیش آگهی ضعیف قابل توجه است [۱۱]. استفاده از β -hCG به عنوان نشانگر تومور در سرطان تخمدان فقط در مراحل پیشرفته بیماری (مرحله III و IV) قابل توجه است [۱۲] و به عبارت دیگر، β -hCG نشانگر تومور مارکر برای تومورهای سلول های زایاست [۱۳، ۱۴]. تمام نتایج فوق به نحوی تایید کننده نتایج مطالعه حاضر است.

حفظ میزان کلسیم خون در محدوده طبیعی (۱۱-۸/۵ میلی گرم بر دسی لیتر) برای ادامه حیات ضروری است. لذا مکانیسم های مختلف هورمونی (از جمله هورمون پاراتورمون و ویتامین D فعال) غلظت کلسیم پلاسما را به قیمت نابودی منابع استخوانی در محدوده طبیعی حفظ می نمایند [۱]. بررسی میزان کلسیم سرم در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان نشان می دهد که احتمالاً سطح بالای کلسیم سرم نشانگر ابتلا به سرطان تخمدان است [۱۵]. کلسیم و ویتامین D به طور مستقل از هم در کاهش خطر ابتلا به سرطان تخمدان موثرند [۱۶]. افزایش کلسیم بیماران

مبتلا به سرطان تخمدان ممکن است نشانگری برای سرطان تخمدان باشد، ولی این یافته ها نیاز به تایید تحقیقات دیگران نیز دارد [۱۷].

بررسی سطح سرمی CA125، CEA، پلی پپتید بافتی و فعالیت آلکالین فسفاتاز جفت در ۲۹۵ زن مبتلا به توده های تخمدان نشان می دهد که فعالیت آلکالین فسفاتاز جفت در ۴۶٪ بیماران مبتلا به سرطان تخمدان افزایش می یابد. همچنین برای تشخیص بدخیمی های تخمدان استفاده از ترکیب CA125 و CEA به عنوان نشانگر موثرتر است [۱۸]. هر زمان که آلکالین فسفاتاز سرم به دلایل نامعلومی بالا می رود، برای تشخیص سرطان تخمدان باید از آزمون های دیگری از جمله CA125، سونوگرافی ترانس وائرنال و حتی لاپاراسکوپی استفاده شود [۱۹]. نتایج مطالعه حاضر در خصوص عدم وجود اختلاف بین میزان کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز سرم در افراد سالم و سرطانی با نتایج محققان دیگر همخوانی ندارد.

به دانش پژوهان پیشنهاد می شود که با توجه به رشته تخصصی خود و براساس امکانات پژوهشی موجود، به بررسی دقیق تر و گسترده تر نشانگر تومورهای انواع سرطان و به خصوص سرطان تخمدان در جمعیت های مختلف ایران بپردازند. همچنین ریسک فاکتورها و نشانگر تومورهای متعدد را با استفاده از تکنیک های جدید آزمایشگاهی مورد بررسی قرار داده و رابطه آنها را با سرطان تخمدان با حجم نمونه بیشتری مورد ارزیابی قرار دهند. از طرف دیگر به نظر می رسد که برای رسیدن به یک برنامه درمانی موثر، به تحقیقات مستقل و منظمی که به صورت گسترده برای بررسی تاثیر داروها و روش های درمانی که در منطقه جغرافیایی مورد نظر موثر باشد نیاز است. لذا به نظر می رسد، تحقیقات در این زمینه در جمعیت های بومی ضروری بوده و تا حد زیادی می تواند مفید واقع شود. بنابراین پیشنهاد می شود که زنان با سابقه پرخطر به صورت دورهای برای بررسی این فاکتورها به مراکز آزمایشگاهی مراجعه کرده و در صورت تغییر این فاکتورها به بررسی دقیق تر بیماری بپردازند.

نتیجه گیری

سطح سرمی β -hCG در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی بیشتر از افراد سالم است. همچنین سطح سرمی کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در افراد مبتلا به سرطان تخمدان تحت درمان ارتباطی با وضعیت بیماری ندارد.

تشکر و قدردانی: از ریاست و کارکنان بیمارستان سیدالشهدا^(ع) اصفهان که نهایت همکاری را در اجرای این پژوهش داشتند کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید. همچنین از بیماران محترم که در این پژوهش شرکت کردند، سپاسگزاری می شود.

11- Lenhard M, Tsvilina A, Schumacher L, Kupka M, Ditsch N, Mayr D, et al. Human chorionic gonadotropin and its relation to grade, stage and patient survival in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2012;12(1):2.

12- Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):663-72.

13- Djurdjevic S, Maksimovic M, Pantelic M, Golubovic A, Curcic A. Usefulness of beta hCG as tumor marker in the diagnosis and follow up of patients with ovarian cancer. *Official J Balkan Union Oncol*. 2011;16(4):715-21.

14- Gilligan TD, Hayes DF, Seidenfeld J, Temin S. ASCO Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Oncol Pract*. 2010;6(4):199-202.

15- Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: A selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005;18(Suppl 2):61-79.

16- Skinner HG, Schwartz GG. Elevated serum calcium as a biological marker for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(3):477.

17- Toriola AT, Surcel HM, Calypse A, Grankvist K, Luostarinen T, Lukanova A, et al. Independent and joint effects of serum 25-hydroxyvitamin D and calcium on ovarian cancer risk: a prospective nested case-control study. *Eur J Cancer*. 2010;46(15):2799-805.

18- Schwartz GG, Skinner HG. Prospective studies of total and ionized serum calcium in relation to incident and fatal ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):169-72.

19- Tholander B, Taube A, Lindgren A, Sjöberg O, Stendahl U, Kiviranta A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol*. 1990;39(1):16-25.

20- Ben-Arie A, Hagay Z, Ben-Hur H, Open M, Dgani R. Elevated serum alkaline phosphatase may enable early diagnosis of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;86(1):69-71.

تأییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: به صورت شخصی تأمین شد.

منابع

1- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6th ed. New York, W.H. Freeman; 2012.

2- Kyselova Z, Mechref Y, Kang P, Goetz JA, Dobrolecki LE, Sledge GW, et al. Breast cancer diagnosis and prognosis through quantitative measurements of serum glycan profiles. *Clin Chem*. 2008;54(7):1166-75.

3- Vaseie M, Matin S, Alavi SMH. The evaluation of ovarian cancer symptoms and riskfactors in patients of Hazrat-e-Rasool and Shahid Akbarabadi Hospitals. *J Army Uni Med Sci*. 2010;8(2):112-7.

4- Noori Dalooi MR, Rashvand Z. Molecular genetics and gene therapy in ovarian cancer. *Horizon Med Sci* 2010;16(3):5-19. [Persian]

5- Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. (Editors). *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2000.

6- Fathi M, Mirshahi M, Garaati M. Valuation of monoclonal antibodies against HCG, on cancer cell. *Tehran Uni Med J*. 2011;69(9):523-8.

7- Gawronska B, Leuschner C, Enright FM, Hansel W. Effects of a lytic peptide conjugated to beta HCG on ovarian cancer: studies in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):45-52.

8- Maleknia N. *Harper's Biochemistry*; Leninger and Devlin. Tehran: Mer; 2003.

9- Mohammadian H. *Biochemistry*. Tehran: Tehran University Publications and Printing; 1999.

10- Konishi I, Kuroda H, Mandai M. Review: Gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology*. 1999; 57 (Suppl 2):45-8.