



Available online: <https://ijhe.tums.ac.ir>

مقاله مرور ساختار یافته

## ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان: مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز

پریسا فرهمندیان<sup>۱</sup>، عبدالله محمدیان هفشجانی<sup>۲</sup>، عبدالمجید فدایی<sup>۳</sup>، رمضان صادقی<sup>۳\*</sup>

- ۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۳- گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله:

**زمینه و هدف:** سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان است. کادمیم یکی از فلزهای سنگین بسیار پایدار و سمی است که قرار گرفتن در معرض آن ممکن است منجر به افزایش خطر سرطان پستان شود. هدف از این مطالعه، خلاصه‌سازی کمی شواهد موجود برای ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان با استفاده از روش مرور نظام‌مند و متاآنالیز است. **روش بررسی:** در این پژوهش، مطالعات مشاهده‌ای که تا می‌ماه سال ۲۰۲۲ ارتباط بین کادمیم و سرطان پستان را بررسی کرده و در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی منتشر شده بودند، جستجو و بازیابی شدند. برای تعیین هتروژنوسیتی از آزمون‌های آماری  $I^2$  و  $Chi^2$ ، برای بررسی وجود تورش انتشار از نمودار کیفی و تست بگ و تست ایگر و برای تشخیص ریشه ناهمگنی‌ها از روش متارگرسیون و آنالیز حساسیت استفاده شد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۵  
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۷  
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۳۰  
تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶

**یافته‌ها:** در این مطالعه مشاهده شد که نسبت به گروه پایه، خطر نسبی رخداد سرطان پستان در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه کادمیم، برابر با  $p < 0.001$ ;  $1/14 - 1/06$ : CI ۹۵٪  $1/10$  است، بنابراین بین مواجهه با کادمیم و یا دریافت سطح مواجهه بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد. در بررسی احتمال رخداد تورش انتشار، نتیجه آزمون ایگر برابر با  $(p \geq 0.001)$  و نتیجه آزمون بگ برابر با  $(p = 0.099)$  بود. **نتیجه‌گیری:** براساس شواهد موجود، مواجهه با کادمیم منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌گردد و این افزایش خطر از نظر آماری معنی‌دار است.

**واژگان کلیدی:** خطر نسبی، سرطان پستان، کادمیم

پست الکترونیکی نویسنده مسئول:  
[ramezansadeghi@yahoo.com](mailto:ramezansadeghi@yahoo.com)

Please cite this article as: Farahmandian P, Mohammadian-Hafshejani A, Fadaei A, Sadeghi R. Relationship between cadmium exposure and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Iranian Journal of Health and Environment. 2023;16(2):393-412.

## مقدمه

سرطان در جهان از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر است. در کشورهای توسعه‌یافته سرطان بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی، دومین عامل مرگ‌ومیر، و در کشورهای کمتر توسعه‌یافته سومین عامل مرگ‌ومیر است (۱). یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان، سرطان پستان است. مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در زنان در سنین ۴۰ تا ۴۴ سالگی، بیشتر از مرگ و میر ناشی از بیماری‌های دیگر است (۲). بر اساس اطلاعات حاصل از GLOBOCAN 2020، بروز سرطان پستان ۱۱/۷ درصد از کل موارد جدید سرطان را تشکیل می‌دهد (۳). بسیاری از عوامل خطر شناخته شده سرطان پستان با استروژن مرتبط هستند. خطر سرطان پستان با قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس و چاقی در زنان یائسه افزایش می‌یابد و مطالعات آینده‌نگر نشان داده است که غلظت بالای استرادیول درون‌زا، با افزایش خطر سرطان پستان مرتبط است. بروز سرطان پستان با افزایش سن در طول سال‌های باروری به سرعت افزایش می‌یابد و پس از حدود ۵۰ سالگی، با سرعت کمتری افزایش می‌یابد (۴). به دلیل وجود روش‌هایی چون ماموگرافی و نمونه برداری‌های سوزنی تشخیص سرطان پستان افزایش یافته است، اما میزان مرگ و میر این سرطان همچنان بالا است (۵).

رابطه بین مواجهه با فلزات سنگین و رخداد سرطان‌ها در بسیاری از مطالعات مورد بررسی و بحث قرار گرفته است. بر اساس تقسیم‌بندی Domingo، فلزات به چهار گروه تقسیم می‌شوند. گروه نخست (آرسنیک، کادمیم، جیوه، اورانیوم و سرب) به طور وسیع در محیط وجود دارند و اثرات سیتوتوکسیست شناخته شده دارند. گروه دوم (کروم، کبالت، منگنز، روی و سلنیوم) عناصر ضروری برای مکانیسم‌های بدن هستند. گروه سوم (نیکل و وانادیوم) اهمیت بیولوژیکی بالایی دارند و گروه چهارم (آلومینیوم، گالیم و لیتیوم) اهمیت فارماکولوژی دارند. مقدار هرکدام از اینها اگر از حد نرمال بالاتر رود به دلیل آزادکردن رادیکال‌ها، سمی تلقی می‌شوند. امروزه فلزات سنگین به دلیل حضور گسترده در محیط و تجمع در

زنجیره غذایی، به‌عنوان یکی از فاکتورهای تهدیدکننده سلامت انسان شناخته شده‌اند. کادمیم یکی از فلزات سنگین با مصارف صنعتی گسترده است که به‌عنوان یکی از آلاینده‌های مهم محیطی محسوب می‌شود و اثرات سیتوتوکسیک آن در ایجاد سرطان‌ها شناخته شده است (۶).

کادمیم یکی از متالواستروژن‌های مهم محسوب می‌شود و نقش بالقوه‌ای در سرطان پستان دارد. متالواستروژن‌ها فلزاتی هستند که گیرنده استروژن را در غیاب استرادیول فعال می‌کنند. متالواستروژن‌ها به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند: آنیون‌های فلزی/متالوئیدی و فلزات کاتیونی دوظرفیتی. آنیون‌های فلزی/متالوئیدی شامل ترکیباتی مانند آرسنیت، نیتريت، سلنیت و وانادات هستند، درحالی‌که کاتیون‌های دوظرفیتی شامل فلزاتی مانند کادمیم، کلسیم، کبالت، مس، نیکل، کروم، سرب، جیوه و قلع هستند. کادمیم عملکرد فیزیولوژیکی مشخصی ندارد و می‌تواند به‌عنوان یک استروژن عمل کند که نقش بالقوه‌ای در سرطان پستان داشته باشد (۷).

این فلز با ایجاد سرطان، بیماری‌های ایتهای ایتهای، برونشیت، بیماری روده‌ای طی استنشاق بخارهای این ماده، اختلال در عملکرد کبد و مغز، کم‌خونی و فشارخون و ایجاد نقص در سیستم قلبی و عروقی، ایجاد نقص در سیستم ایمنی و نقص در تولیدمثل، اختلالات روانی و اختلال در عملکرد کلیه بر سلامت انسان اثر می‌گذارد (۸، ۹). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کادمیم هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی باعث ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی مختلف در سلول‌های پستانداران می‌شود. همین عامل سبب ایجاد خطرات بیماری‌زایی و ایجاد انواع مختلف سرطان می‌شود (۱۰).

استرس اکسیداتیو (Oxidative stress) درون‌سلولی، مکانیسم مهمی است که در سرطان‌زایی ناشی از کادمیم نقش دارد و باعث آسیب به درشت مولکول‌ها و در نهایت منجر به ایجاد انواع بیماری‌ها از جمله سرطان می‌شود (۱۱). بر اساس نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، قرار گرفتن در معرض کادمیم (مواجهه شغلی، رژیم غذایی حاوی کادمیم،

و متآنالیز، از کلیدواژه‌های کادمیم و سرطان پستان و مترادف‌های آنها بر اساس پارامترهای جستجو در MeSH PubMed استفاده شد. برای جستجو در پایگاه‌های علمی و اطلاعاتی: Science Direct, Cochrane, ISI web of science, PubMed, Scopus و Google Scholar تماس با کادمیم به‌عنوان مواجهه و رخداد سرطان پستان به‌عنوان پیامد در نظر گرفته شده و مقالات مرتبط جمع‌آوری شد.

– معیارهای ورود به مطالعه:

هدف در این مطالعه جمع‌آوری مقالاتی از نوع مورد -شاهدی، مقطعی و هم‌گروهی است که بر روی جمعیت‌های انسانی انجام شده و به زبان انگلیسی منتشر شده باشند و به بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان پرداخته و تا می‌ماه سال ۲۰۲۲ حداقل در یکی از پایگاه‌های اطلاعاتی، منتشر شده و قابل‌بازیابی باشند.

– معیارهای خروج از مطالعه:

مقالاتی که به‌صورت نامه به سردبیر، مروری، متآنالیز، تجربی و اکولوژیک چاپ شده بودند، و همچنین مقالاتی که اندازه اثر ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان را گزارش نداده بودند (و بر اساس اطلاعات موجود در مقاله قابل محاسبه نباشد)، از این بررسی مروری حذف شدند.

– شیوه بررسی مقالات و اطلاعات استخراج شده از هر مطالعه:

از مقالات نهایی وارد شده به این پژوهش، اطلاعاتی از قبیل عنوان مطالعه، نوع مطالعه، نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار، کشور محل انجام مطالعه، دامنه سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه، میانگین سن شرکت‌کنندگان، اندازه نمونه، تعداد افراد گروه‌های مواجهه یافته و بدون مواجهه، منبع مواجهه، نوع نمونه انجام شده جهت اندازه‌گیری کادمیم، دوزهای مواجهه، خطر نسبی و یا نسبت شانس به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد مربوط به ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان و عنوان متغیرهایی که با همسان‌سازی در مدل‌های چندمتغیره کنترل شده‌اند، استخراج و جمع‌آوری گردید. در مطالعاتی که اندازه اثر، گزارش نشده بود؛ ولی اطلاعات

مواجهه از طریق هوا و آب) ممکن است منجر به افزایش خطر سرطان پستان شود و سطوح کادمیم در ادرار، خون و ناخن می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی قابل‌اعتماد برای مواجهه طولانی مدت با کادمیم عمل کند و ممکن است سطوح کادمیم بالا در این نشانگرها خطر سرطان پستان را پیش‌بینی کند (۱۲، ۱۳).

مطالعات زیادی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان را بررسی کرده‌اند (۱۴-۱۸). هر یک از این مطالعات نتایجی را گزارش کرده‌اند که گاهی این نتایج متناقض با یکدیگر هستند. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که کادمیم باعث تسریع یا تسهیل تومورزایی در بافت پستان می‌شود (۱۹). این در حالی است که تعداد محدودی از مطالعات نیز نشان می‌دهند که بین مواجهه با کادمیم و خطر سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد (۲۰). بنابراین با مرور نتایج مطالعاتی که اثر کادمیم بر سرطان پستان را بررسی کرده‌اند، نتایج متناقضی مشاهده می‌گردد، در این شرایط نتایج مطالعات مروری نظام‌مند و متآنالیز می‌تواند در دستیابی به یک نتیجه کلی و دقیق از تمام مطالعات انجام شده در این خصوص بسیار کمک‌کننده و راه‌گشا باشد.

در مطالعه حاضر با استفاده از نتایج مطالعات پژوهشی انجام شده به طریق مرور سیستماتیک و متآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم به‌عنوان یکی از فلزات سنگین اثرگذار بر سلامت افراد و خطر رخداد سرطان پستان مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

## مواد و روش‌ها

– نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی:

این مطالعه، یک مطالعه مروری نظام‌مند و متآنالیز است که با استفاده از اطلاعات و داده‌های حاصل از مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان تا می‌ماه سال ۲۰۲۲ پرداخته‌اند، انجام شده است.

– استراتژی و راهبردهای جستجو:

جهت بازیابی مقالات مرتبط باهدف این مطالعه مروری نظام‌مند

مربوطه در متن مقاله وجود داشت، با استفاده از جدول ۲ در ۲، اندازه اثر و فاصله اطمینان مربوطه محاسبه گردید. اندازه اثر در مطالعات گوناگون به صورت نسبت شانس (OR) یا خطر نسبی (RR) گزارش شده بود، به دلیل اینکه میزان بروز سرطان پستان کم است، نسبت شانس برآورد شده در مطالعات مورد - شاهدی و مقطعی، به عنوان برآوردی از خطر نسبی در نظر گرفته شد. در مطالعاتی که گزارش‌های اندازه اثر برای دوره‌های زمانی و یا افراد با نژاد و یا قومیت متفاوت به صورت جداگانه محاسبه و ارائه شده بود، با استفاده از شیوه متآنالیز، از مقادیر ارائه شده، یک اندازه اثر کلی محاسبه و در تجزیه و تحلیل نهایی در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که برخی از مطالعات، مقدار دوز مواجهه و یا خطر نسبی را با نمودار نمایش داده و در متن عددی گزارش نکرده بودند که برای یکسان‌سازی اطلاعات، مقدار عددی دوز مواجهه یا خطر نسبی با راهکارهای آماری محاسبه و گزارش شد. جمعیت گزارش شده در این متآنالیز، مجموع تعداد افراد گروه کنترل و شاهد در مطالعات مورد شاهدی و جمعیت تحت مطالعه سایر پژوهش‌ها است.

\_ارزیابی کیفیت مقالات:

برای ارزیابی کیفیت مطالعات مورد - شاهدی، مقطعی و کوهورت از چک‌لیست New castle-Ottawa scale استفاده شد. چک‌لیست New castle-Ottawa scale با تخصیص ستاره با توجه به انتخاب گروه‌های مطالعه، قابلیت مقایسه گروه‌ها و اندازه‌گیری مواجهه و پیامد مورد بررسی، کیفیت مقالات را مشخص می‌کند. در این چک لیست، تعداد ۹-۰ ستاره برای مطالعات مورد - شاهدی و کوهورت و ۱۰-۰ ستاره برای مطالعات مقطعی در نظر گرفته شده است. اگر تعداد ستاره‌های اختصاص یافته به مقاله بین ۰ تا ۳ باشد مقاله در گروه مقالات با کیفیت پایین، اگر تعداد ستاره‌های اختصاص یافته به مقاله بین ۴ تا ۶ باشد مقاله در گروه مقالات با کیفیت متوسط و اگر تعداد ستاره‌های اختصاص یافته به مقاله برابر با ۷ و یا بالاتر باشد؛ مقاله در گروه مقالات با کیفیت خوب طبقه بندی می‌شود (۲۱-۲۶).

\_تجزیه و تحلیل آماری:

در مرحله تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه، از آزمون‌های آماری مجذور کای ( $\chi^2$ ) و مجذور آی ( $I^2$ ) برای بررسی آماری ناهمگنی و همچنین از نمودار انباشت برای بررسی ناهمگنی به روش گرافیکی استفاده شد. از نتایج حاصل از آزمون  $\chi^2$  جهت تعیین نوع مدل (ثابت یا تصادفی) جهت برآورد اندازه اثر کلی در متآنالیز، استفاده شد. در این مطالعه از مدل تصادفی برای انجام برآوردهای مطالعه استفاده شد. از آنالیز حساسیت (sensitivity analysis) جهت برآورد اثر نهایی در صورت حذف نتایج هر یک از مطالعات از متآنالیز، از آزمون‌های بگ (Beeg's test) و ایگر (Egger's test) برای ارزیابی تورش انتشار و از نمودار کیفی (funnel plot) جهت نمایش گرافیکی تورش انتشار استفاده شد. علاوه بر این از متارگرسیون (meta-regression) جهت تعیین ریشه هتروژنیتی در نتایج مطالعات وارد شده به متآنالیز استفاده شد، در مدل متارگرسیون متغیرهایی همانند، سال انجام مطالعه، موقعیت جغرافیایی، حجم نمونه مطالعه، نوع طراحی مطالعه، میانگین سنی و نمره ارزیابی کیفیت مقالات در نظر گرفته شد. علاوه بر این تجزیه و تحلیل زیر گروه‌ها نیز براساس نوع مطالعه (همگروهی، مورد- شاهدی، مقطعی)، محل جغرافیایی انجام مطالعه (آمریکا، اروپا، آسیا)، کیفیت مطالعات وارد شده (پایین، متوسط، بالا)، حجم نمونه (۱۰۰۰ نفر و کمتر، بیشتر از ۱۰۰۰ نفر) و میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه (۵۰ سال و کمتر، بیشتر از ۵۰ سال) انجام شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها توسط نرم‌افزار آماری Stata (نسخه ۱۵) انجام شد و سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

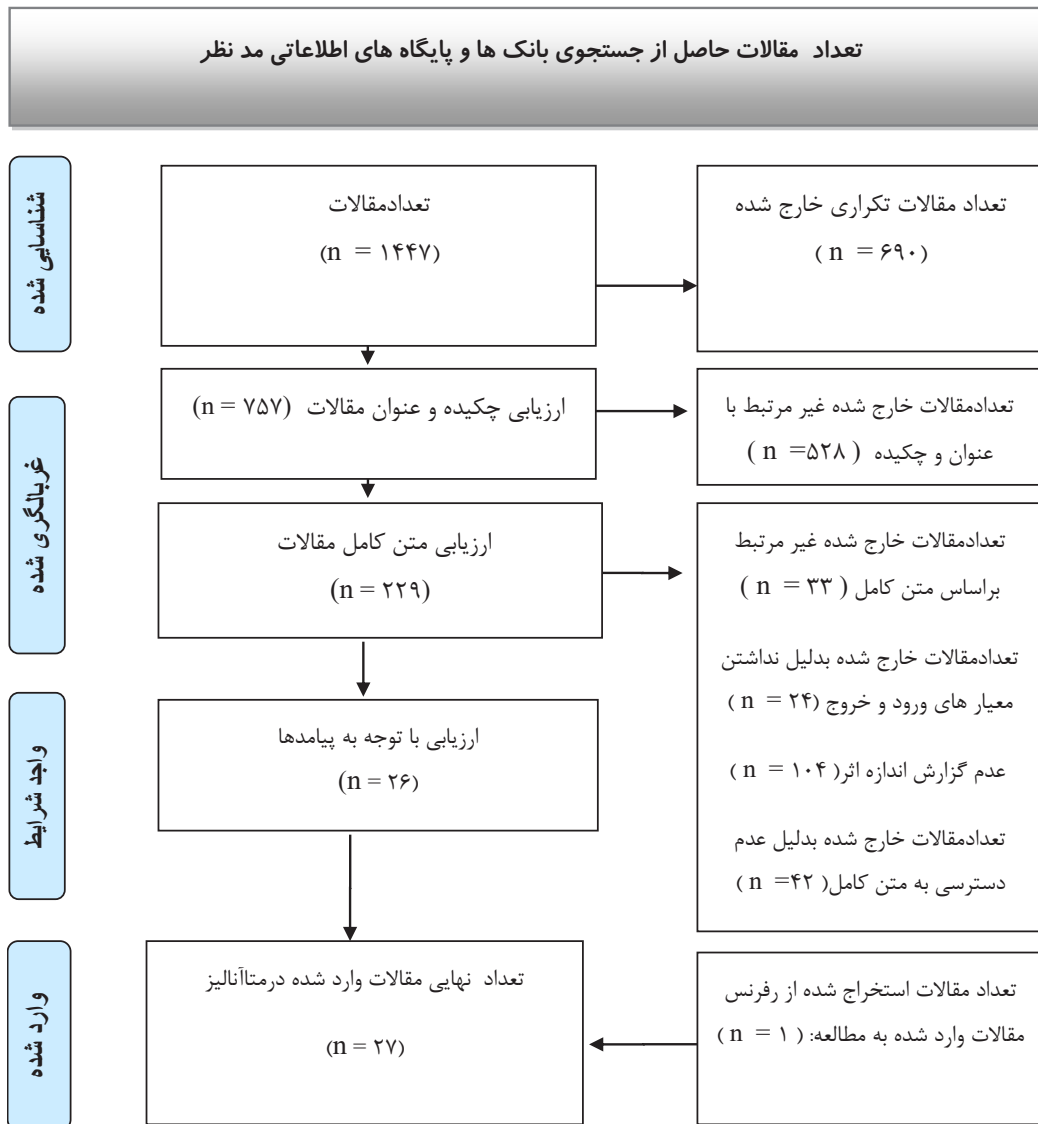
## یافته‌ها

مقالات وارد شده به مطالعه:

طبق شکل ۱، با جستجوی الکترونیکی در پایگاه‌های اطلاعاتی با کلید واژه‌های کادمیم و سرطان پستان و مترادف‌های آنها تعداد ۱۴۴۷ مقاله بازیابی شد. با حذف موارد تکراری، تعداد

متاآنالیز بودن و یا این که با معیارهای ورود و خروج مطابقت نداشتند از مطالعه خارج و تعداد ۲۶ مقاله باقی ماند (۲۰، ۲۷-۵۱)، بعد از بررسی دستی رفرنس های ۲۶ مقاله مذکور، یک مقاله بازیابی و وارد متاآنالیز شد (۵۲)، بنابراین این مطالعه مروری و متاآنالیز در بر گیرنده ۲۷ مقاله است و حجم نمونه مطالعات وارد شده در این مطالعه مروری برابر با ۲۸۸۴۵۴ نفر است (شکل ۱).

۷۵۷ مقاله در مطالعه باقی ماند. با بررسی عناوین مقالات باقی مانده، تعداد ۵۲۸ مقاله به دلیل مرتبط نبودن عنوان با هدف این مطالعه حذف شدند. با بررسی لیست مقالات باقی مانده، تعداد ۴۲ مقاله به دلیل عدم دسترسی به متن کامل، ۱۰۴ مقاله به دلیل عدم گزارش اندازه اثر و تعداد ۳۳ مقاله به دلیل مرتبط نبودن متن گزارش و تعداد ۲۴ مقاله به دلیل مروری یا



شکل ۱- فلوچارت مطالعات وارد شده در متاآنالیز جهت بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان

(۳۷)، طی سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۱ در کشورهای آمریکا (۲۷)، ۳۰، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۱، ۴۷، ۴۹، ۵۱)، مکزیک (۲۰)، سوئد (۲۸)، ۴۸)، صربستان (۲۹)، ایران (۳۱)، فرانسه (۳۲)، قفقاز (۳۴)، ایتالیا (۳۶)، چین (۳۷)، ۴۰، ۴۰، ۵۲)، دانمارک (۳۸)، ۴۴)، لیتوانی (۴۲)، ژاپن (۴۳)، ۴۵، ۴۶) و کویت (۵۰) انجام شده بود، این مطالعات مجموعاً در بر گیرنده ۲۸۸۴۵۴ مشارکت کننده است (جدول ۱ و ۲).

خصوصیات مطالعات وارد شده در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان:

بطور کلی در این مطالعه، ۲۷ مقاله (۲۰، ۲۷-۵۲)، در نظر گرفته شده است، از این تعداد؛ ۱۵ مطالعه با طراحی مورد-شاهدی (۲۰، ۲۷-۲۹، ۳۲، ۳۴، ۳۵، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۵، ۴۷، ۵۰-۵۲)، ۹ مطالعه با طراحی کوهورت (۳۳، ۳۶، ۳۸، ۳۹، ۴۱، ۴۴، ۴۶، ۴۸، ۴۹)، ۳ مطالعه به صورت مقطعی (۳۰، ۳۱،

### جدول ۱- ویژگی های مطالعات وارد شده در متاآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

نویسنده اول	سال	کشور	حجم نمونه	میانگین سن (سال)	نوع مطالعه	نوع مواجهه	نوع نمونه	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	نمره ارزیابی کیفیت مطالعه
Gallagher (۵۱)	۲۰۱۰	آمریکا	۳۱۷۴	۵۵	مورد - شاهدی	محیطی	کادمیم ادراری	۲/۰۲۱(۱/۳۷۷-۲/۹۶۸)	۷
Farid Saleh (۵۰)	۲۰۱۱	کویت	۱۰۰	۴۷/۰۵	مورد - شاهدی	-	سرم عناصر کمیاب	۰/۴۴۶(۰/۰۱۹-۱/۰/۶۶۵)	۷
Adams (۴۹)	۲۰۱۲	آمریکا	۸۹۹	۶۱/۷	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم غذایی	۰/۹۶۷(۰/۸۲۹-۱/۱۲۸)	۸
Julin (۴۸)	۲۰۱۲	سوئد	۲۱۱۲	۵۳	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم هوایی	۱/۱۳(۰/۹۹۲-۱/۲۸۶)	۹
Rull (۴۷)	۲۰۱۲	کالیفرنیا	۱۳۰۰۰	-	مورد - شاهدی	محیطی	کادمیم غذایی	۱/۷(۱/۱-۲/۶)	۳
Sawada (۴۶)	۲۰۱۲	ژاپن	۴۰۲	۵۶/۷۵	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم ادراری	۱/۰۳۴(۰/۸۲۹-۱/۲۹۱)	۸
Nagata (۴۵)	۲۰۱۳	ژاپن	۵۸۴	۵۱/۹	مورد - شاهدی	غیر شغلی	کادمیم غذایی	۳/۶۳۸(۱/۳۸۱-۹/۵۸۷)	۶
Eriksen (۴۴)	۲۰۱۴	دانمارک	۱۳۹۰	۵۷	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم غذایی	۰/۹۶۵(۰/۸۷۹-۱/۰۵۹)	۹
Itoh (۴۳)	۲۰۱۴	ژاپن	۷۸۰	۵۳/۹	مورد - شاهدی	غذایی	کادمیم ادراری	۱/۲۰۷(۰/۸۸۳-۱/۶۴۹)	۷
Strumylaite (۴۲)	۲۰۱۴	لیتوانی	۱۷۵۵	۵۷/۸	مورد - شاهدی	محیطی	کادمیم هوایی	۱/۶۱(۱/۲۹۸-۱/۹۹۷)	۷
Liu (۴۱)	۲۰۱۵	کالیفرنیا	۱۱۲۳۷۹	۵۱	هم گروهی آینده نگر	هوایی	کادمیم خون	۱/۰۵۱(۱/۰۱۱-۱/۰۹۱)	۸
Peng (۴۰)	۲۰۱۵	چین	۳۲۵	۴۹/۰۳	مورد - شاهدی	غیر شغلی	کادمیم ادراری	۲/۳۵(۱/۳۹-۳/۹۲)	۷
Wei (۵۲)	۲۰۱۵	چین	۴۸۶	۵۰/۸۵	مورد - شاهدی	-	کادمیم ادراری	۱/۰۶۹(۰/۷۵۴-۱/۵۱۶)	۷
Adams (۳۹)	۲۰۱۶	آمریکا	۱۵۵۸	۶۴/۵	مورد - کوهورت	محیطی	کادمیم ادراری	۰/۸۹۷(۰/۷۳۹-۱/۰۸۸)	۸
Eriksen (۳۸)	۲۰۱۷	دانمارک	۱۷۹۸	۵۷	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم ادراری	۱/۱۱۶(۰/۹۱۷-۱/۳۵۶)	۸
He (۳۷)	۲۰۱۷	چین	۲۰۹	۴۹/۰۵	مقطعی	-	کادمیم خون	۲/۲۴۷(۱/۱۰۹-۴/۵۵)	۵
Griani (۳۶)	۲۰۱۹	ایتالیا	۴۸۱	۴۸/۵۴	هم گروهی آینده نگر	غذایی	کادمیم غذایی	۱/۲۸۸(۱/۰۹۸-۱/۵۱)	۹
Kresovich (۳۵)	۲۰۱۹	شیکاگو	۶۹۶	۵۳/۷	مورد - شاهدی	هوایی	کادمیم موجود در هوا	۱/۵۷۶(۱/۱۳-۲/۱۹۹)	۵

ادامه جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات واردشده در متاآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

نویسنده اول	سال	کشور	حجم نمونه	میانگین سن (سال)	نوع مطالعه	نوع مواجهه	نوع نمونه	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	نمره ارزیابی کیفیت مطالعه
Strumylaitė (۳۴)	۲۰۱۹	قفقاز	۱۶۷۹	۵۷/۷۵	مورد - شاهدی	-	کادمیم ادراری	۱/۳۸۷(۱/۱۴۳-۱/۶۸۴)	۹
White (۳۳)	۲۰۱۹	آمریکا	۲۵۷۴	۵۴/۵	هم‌گروهی آینده‌نگر	هوایی	کادمیم موجود در هوا	۱/۰۷۴(۱/۰۰۶-۱/۱۴۸)	۹
Amadou (۳۲)	۲۰۲۰	فرانسه	۹۰۵۸	۴۹/۸	مورد شاهد تودرتو	هوایی	کادمیم موجود در هوا	۰/۹۳۸(۰/۸۷۳-۱/۰۰۹)	۹
Luis (۳۱)	۲۰۲۰	ایران	۱۸۷	۴۴/۵	مقطعی	محیطی	کادمیم ادراری	۱/۵۰۱(۱/۲۷۶-۱/۷۶۵)	۳
Wei (۳۰)	۲۰۲۰	آمریکا	۹۲۶۰	۵۰	مقطعی	محیطی	کادمیم خون	۱/۲۵۶(۰/۹۳۲-۱/۶۹۲)	۷
Andelković(۲۹)	۲۰۲۱	صربستان	۹۶	۵۰/۴	مورد - شاهدی	-	کادمیم خون	۱/۰۱۷(۱/۰۰۶-۱/۰۲۷)	۷
Andelković(۲۹)	۲۰۲۱	صربستان	۹۶	۵۰/۴	مورد - شاهدی	-	کادمیم در بافت سالم	۱/۰۰۴(۰/۹۹۱-۱/۰۱۸)	۷
Andelković(۲۹)	۲۰۲۱	صربستان	۹۶	۵۰/۴	مورد - شاهدی	-	کادمیم در بافت تغییر کرده	۰/۸۹۱(۰/۵۴۰-۱/۴۷)	۷
Andersson(۲۸)	۲۰۲۱	سوئد	۳۸۴۶	-	مورد شاهد تودرتو	هوایی و غذایی	کادمیم خون	۱/۳۴(۱/۰۰۵-۱/۷۳)	۸
O'Brien (۲۷)	۲۰۲۱	آمریکا	۲۴۳۴	۵۴/۵	مورد - شاهدی	شغلی	ناخن پا	۱/۱۶۷(۰/۹۹۲-۱/۳۷۲)	۷
Rojas-Lima(۲۰)	۲۰۲۱	مکزیک	۹۸۶	۵۲	مورد - شاهدی	محیطی و غذایی	کادمیم ادراری	۰/۹۷(۰/۷۲-۱/۳۰)	۵

جدول ۲- متغیرهای تطبیق شده برای بررسی ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

شماره	نویسنده اول	سال	متغیر تطبیق داده شده
۱	Gallagher (۵۱)	۲۰۱۰	گروه سنی، عدم استعمال دخانیات، عدم مصرف مشروبات الکلی، وضعیت یائسگی، نژاد (سفیدپوست غیر اسپانیایی نسبت به سیاه‌پوست، اسپانیایی تبار یا مکزیک آمریکایی، چندنژادی) و سابقه خانوادگی سرطان پستان
۲	Farid Saleh (۵۰)	۲۰۱۱	-
۳	Adams (۴۹)	۲۰۱۲	سن، کل انرژی دریافتی، تحصیلات، نژاد، HRT استفاده (ترکیب استروژن و پروژسترون)، مصرف سبزی‌ها (به‌استثنای سیب‌زمینی)، مصرف سیب‌زمینی، مصرف غلات کامل، استعمال دخانیات، BMI، فعالیت بدنی مصرف الکل، سن در اولین زایمان، مصرف مولتی‌ویتامین و ماموگرافی
۴	Julin (۴۸)	۲۰۱۲	سن، قد بزرگسالان، BMI، سال‌های تحصیل، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، استفاده از هورمون‌های پس از یائسگی، سن قاعدگی، سن، وضعیت فرزند (بدون فرزند، ۱ تا ۲، بیش از ۲ فرزند)، سن در اولین زایمان، مصرف الکل، بار گلیمسی، کل انرژی دریافتی، مصرف غلات کامل و سبزی‌ها

## ادامه جدول ۲- متغیرهای تطبیق شده برای بررسی ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

شماره	نویسنده اول	سال	متغیر تطبیق داده شده
۵	Rull (۴۷)	۲۰۱۲	-
۶	Sawada (۴۶)	۲۰۱۲	سن، منطقه، شاخص توده بدنی، وضعیت استعمال دخانیات، فراوانی مصرف الکل، فعالیت بدنی در اوقات فراغت، مصرف گوشت، سویا، سبزی‌ها و میوه، وضعیت یانسگی و استفاده از هورمون‌های زنانه آگروژن
۷	Nagata (۴۵)	۲۰۱۳	سن، سال تحصیلات، سن قاعدگی، تعداد زایمان‌ها، سن اولین زایمان، شاخص توده بدنی، وضعیت استعمال دخانیات، مصرف الکل و سابقه خانوادگی سرطان پستان در میان‌پستان‌گان درجه یک
۸	Eriksen (۴۴)	۲۰۱۴	سطح تحصیلات، وضعیت استعمال دخانیات، تعداد زایمان، سن در اولین زایمان، وضعیت HRT، سن قاعدگی، BMI، قد، فعالیت بدنی و مصرف الکل
۹	Itoh (۴۳)	۲۰۱۴	سن و منطقه مسکونی (شهری یا روستایی)، وضعیت یانسگی، فعالیت بدنی متوسط در ۵ سال گذشته، وضعیت سیگارکشیدن، سابقه خانوادگی سرطان پستان، تعداد زایمان‌ها، مصرف ایزوفلاون، مصرف سبزی‌ها و کل انرژی دریافتی
۱۰	Strumylaite (۴۲)	۲۰۱۴	تعداد زایمان، سن در اولین زایمان، دوره فعال استروژن، هورمون‌درمانی در دوران یانسگی، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مصرف الکل، سیگارکشیدن، شاخص توده بدنی، تحصیلات، وضعیت تأهل، دیابت شیرین و بیماری‌های تیروئید
۱۱	Liu (۴۱)	۲۰۱۵	سن، نژاد، محل تولد، سابقه خانوادگی سرطان پستان، سن قاعدگی، سن در اولین بارداری کامل، متغیر ترکیبی وضعیت یانسگی و وضعیت استفاده از هورمون‌درمانی، مصرف الکل، کل پاکت - سال مصرف سیگار، فعالیت بدنی شدید و شاخص توده بدنی
۱۲	Peng (۴۰)	۲۰۱۵	سن
۱۳	Wei (۵۲)	۲۰۱۵	سن، BMI، سن قاعدگی، وضعیت تأهل، تحصیلات، تعداد زایمان، وضعیت یانسگی و سابقه خانوادگی سرطان پستان
۱۴	Adams (۳۹)	۲۰۱۶	گروه سنی، مؤلفه مطالعه WHI (مطالعه مشاهده‌ای یا کارآزمایی‌های بالینی)، سن در اولین زایمان، سن یانسگی، سابقه خانوادگی سرطان پستان، وضعیت استعمال دخانیات، پاکت - سال مصرف سیگار، شاخص توده بدنی، آموزش، مصرف الکل، استفاده آزمایشی از هورمون‌درمانی WHI
۱۵	Eriksen (۳۸)	۲۰۱۷	سطح تحصیلات، تعداد زایمان، سن در اولین زایمان، وضعیت HRT، قد، وزن، فعالیت بدنی و مصرف الکل
۱۶	He (۳۷)	۲۰۱۷	سن در هنگام تشخیص، BMI، سابقه بیماری پستان، سابقه خانوادگی سرطان پستان و تومور اولیه
۱۷	Griani (۳۶)	۲۰۱۹	سن و انرژی دریافتی در وضعیت یانسگی، سن قاعدگی، قد، BMI، سن در اولین زایمان، وضعیت استعمال دخانیات، تحصیلات، مصرف الکل، مصرف سبزی (سبزی‌های برگ‌دار، گوجه‌فرنگی، هویج)، میوه‌ها، کلسیم و روی در رژیم غذایی
۱۸	Kresovich (۳۵)	۲۰۱۹	سن، نژاد/قومیت، تحصیلات، BMI، درآمد، ثروت و معایب سرشماری و عوامل تولیدمثلی

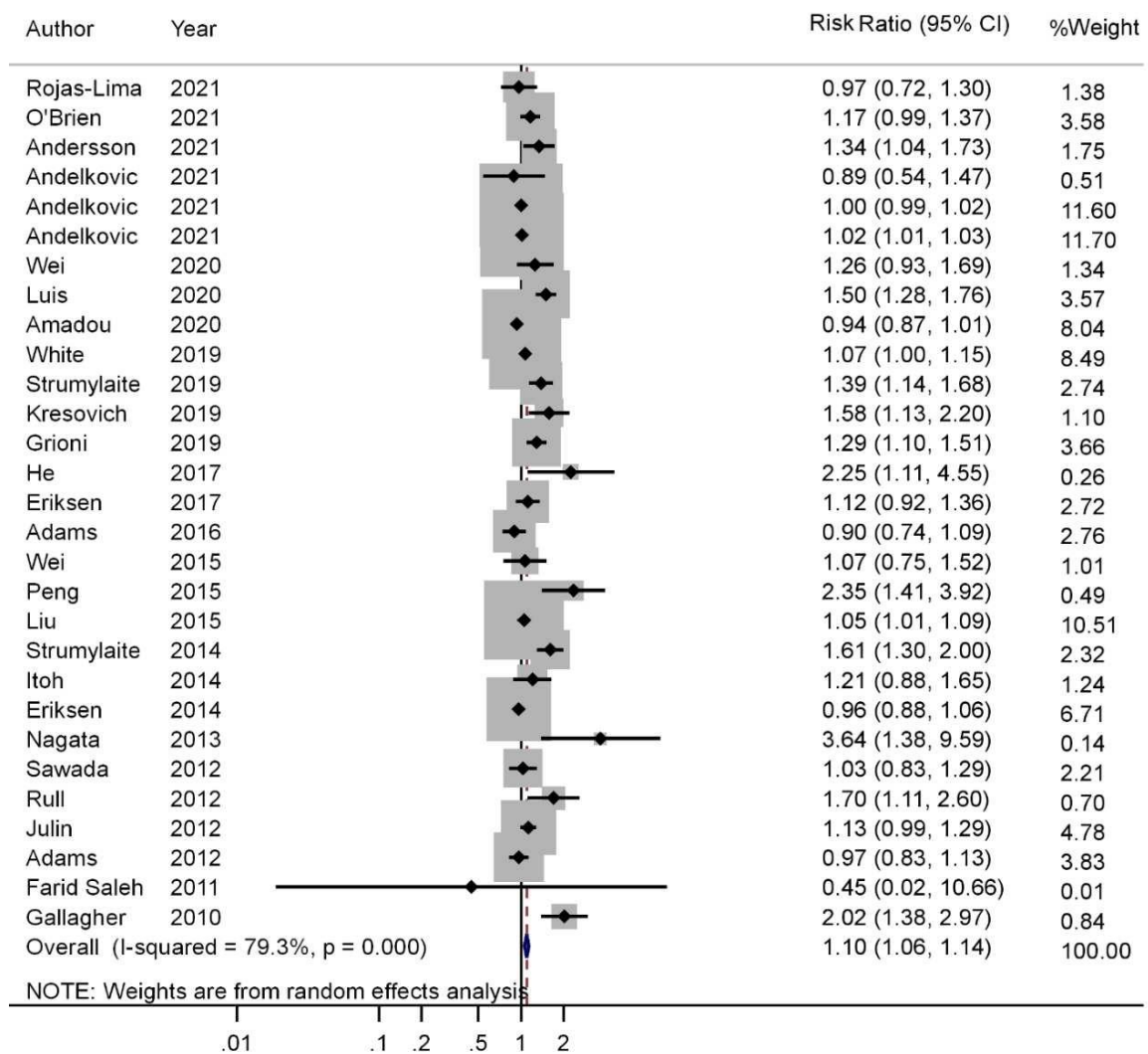


## ادامه جدول ۲- متغیرهای تطبیق شده برای بررسی ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

شماره	نویسنده اول	سال	متغیر تطبیق داده شده
۱۹	Strumylaite (۳۴)	۲۰۱۹	غلظت کادمیم ادرار، طبقه‌بندی کنترل‌ها با توجه به سهک های توزیع، سن، تعداد زایمان، سن در اولین زایمان، دوره فعال استروژن، هورمون‌درمانی در دوران یائسگی، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مصرف الکل، استعمال دخانیات، شاخص توده بدنی، تحصیلات، وضعیت تأهل، دیابت و بیماری‌های تیروئید
۲۰	White (۳۳)	۲۰۱۹	نژاد، تحصیلات، درآمد سالانه، وضعیت تأهل، تعداد زایمان، درآمد متوسط، سطح سرشماری و منطقه جغرافیایی
۲۱	Amadou (۳۲)	۲۰۲۰	فعالیت بدنی، وضعیت استعمال دخانیات، سطح تحصیلات، شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه خانوادگی قبلی سرطان پستان، سابقه بیماری خوش‌خیم پستان، سن در اولین بارداری، تأهل، شیردهی، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، استفاده از درمان جایگزین هورمونی یائسگی (HRT) و وضعیت محل تولد، وضعیت یائسگی در تاریخ شاخص (تاریخ تشخیص مورد در جفت مورد - شاهد)
۲۲	Luis (۳۱)	۲۰۲۰	کنترل سن و عوامل خطر مشکوک یا ثابت شده (سن، وزن، قد، BMI)، سطح تحصیلات، سابقه خانوادگی سرطان پستان، سابقه سایر سرطان‌ها در خانواده، وضعیت تأهل، سابقه باروری، وضعیت شغلی، وضعیت استعمال دخانیات، فعالیت بدنی، محل زندگی و محل کار (مناطق شهری یا روستایی)، عادات غذایی، مواجهه شغلی یا خانگی با کادمیم، مصرف هورمون پس از یائسگی، استفاده از مواد آرایشی حاوی کادمیم (رژ لب و سایه چشم) و داشتن تنو
۲۳	Wei (۳۰)	۲۰۲۰	سن زنان، نژاد/قومیت، وضعیت فقر، تحصیلات، شاخص توده بدنی، فعالیت بدنی، سن قاعدگی، سابقه بارداری، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، استفاده از هورمون زنانه، استعمال دخانیات و مصرف الکل بیش از ۲۰ سال
۲۴	Andelković (۲۹)	۲۰۲۱	سن بالای ۱۸ سال
۲۵	Andersson (۲۸)	۲۰۲۱	-
۲۶	O'Brien (۲۷)	۲۰۲۱	سن و بالاترین تحصیلات
۲۷	Rojas-Lima (۲۰)	۲۰۲۱	سن، تحصیل، شاخص استروژن، مصرف الکل، تنظیم شده با سایر فلزات

کادمیم برابر با  $p \leq 0.001$ ;  $1/14 - 1/06$ ; CI:  $95\% 1/10$  است، بنابراین بین مواجهه با کادمیم و یا دریافت سطح مواجهه بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد (نمودار ۱).

ارزیابی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان: در این مطالعه مشاهده شد که نسبت به گروه پایه (گروه بدون مواجهه یا درمواجهه با کمترین دوز)، خطر نسبی رخداد سرطان پستان در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه

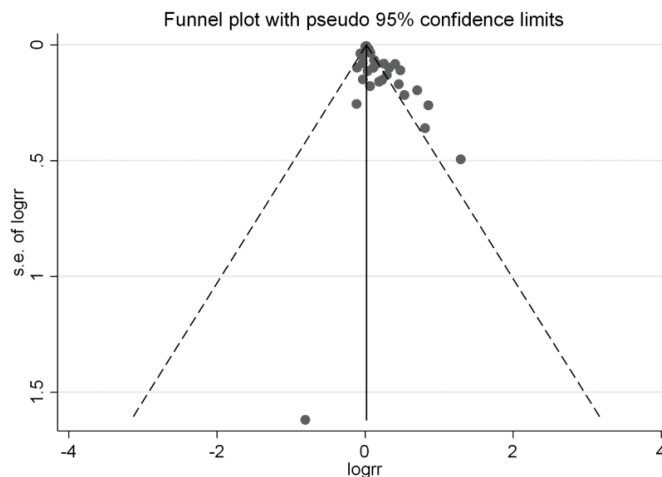


### نمودار ۱- نمودار انباشت ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

بگ برابر با  $(p = ۰/۰۹۹)$  بود. همچنین نمودار کیفی جهت بررسی سوگیری انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان در نمودار ۲ قابل مشاهده است.

سوگیری انتشار:

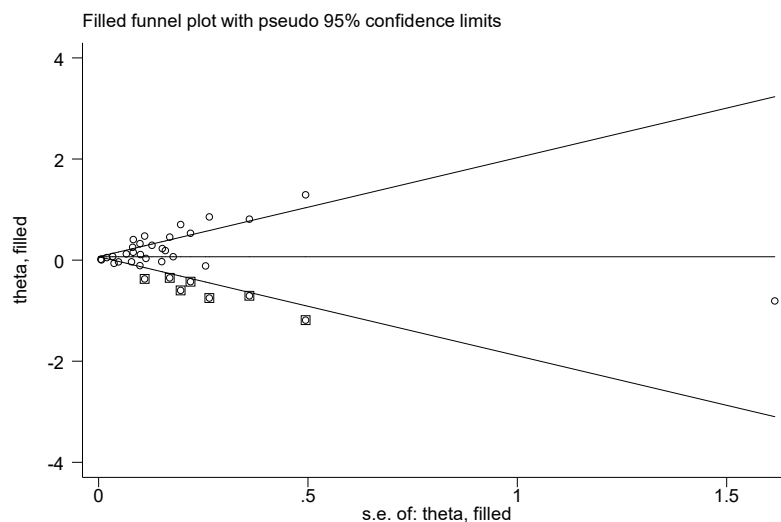
در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان، نتایج آزمون ایگر برابر با  $(p \geq ۰/۰۰۱)$  و نتیجه آزمون



### نمودار ۲- ارزیابی تورش انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان

اندازه اثر این مطالعات جدید در تحلیل، همچنان ارتباط آماری معنی داری بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان مشاهده شد، به گونه ای که نسبت به گروه پایه، خطر نسبی اصلاح شده رخداد سرطان پستان در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه کادمیم برابر با  $(p=0.004; CI\ 95\%: 1.03 - 1.11)$  است، بنابراین خطر نسبی اصلاح شده نیز نشان دهنده ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان پستان است.

برآورد اندازه اثر مطالعات از دست رفته به دلیل تورش انتشار: با توجه به اینکه نتیجه تست ایگر که جهت بررسی وجود تورش انتشار استفاده شده بود از نظر آماری معنی دار است، در این مطالعه سعی شد اندازه اثر مطالعات از دست رفته بعلت تورش انتشار برآورد و در تحلیل در نظر گرفته شود، همانطور که در نمودار ۳ مشاهده می گردد، با استفاده از دستور متاتریم بعنوان یک روش آماری، اندازه اثر ۷ مطالعه از دست رفته برآورد و در تحلیل وارد شد. با در نظرگیری



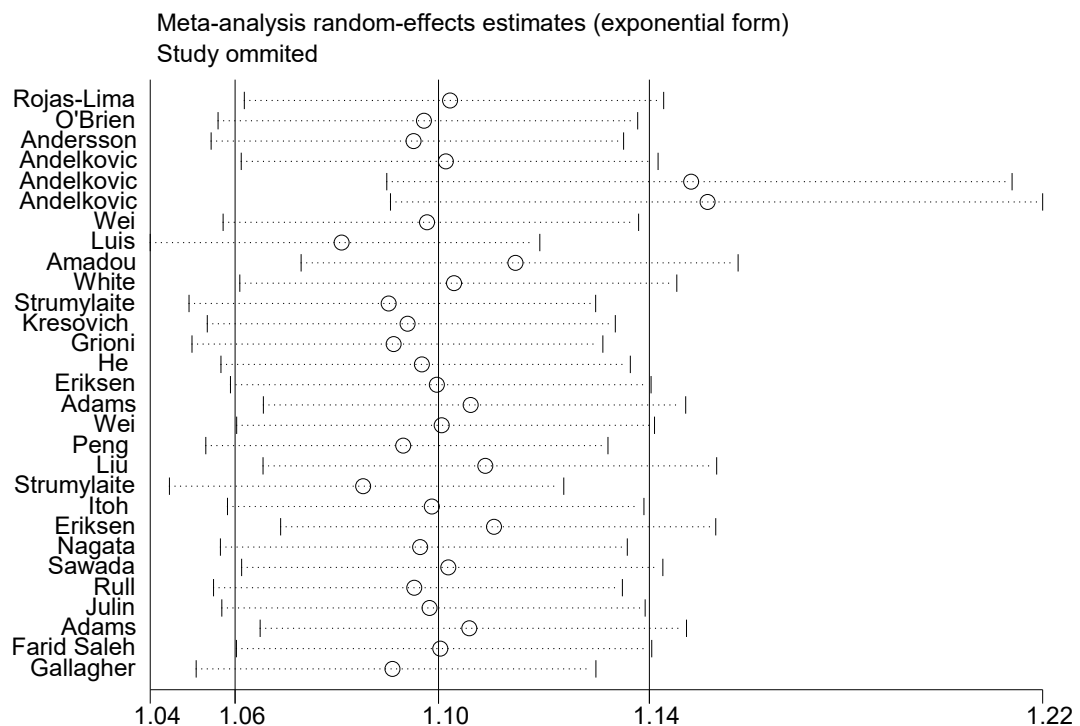
نمودار ۳- برآورد اندازه اثر مطالعات از دست رفته بعلت وجود تورش انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان (مربع های موجود در نمودار نشان دهنده اندازه اثر برآورد شده جهت مطالعات از دست رفته بعلت تورش انتشار است).

## متارگرسیون:

برای تشخیص ریشه هتروژنسیتی در بین نتایج ۲۷ مطالعه راه‌یافته به متاآنالیز، یک متارگرسیون انجام شد. در این متارگرسیون متغیرهایی همانند، سال انجام مطالعه، موقعیت جغرافیایی، حجم نمونه مطالعه، نوع طراحی مطالعه و نمره ارزیابی کیفیت مقالات در نظر گرفته شد، با این وجود تنها متغیر سال انجام مطالعه ( $p = 0.076$ ) بر روی هتروژنسیتی مشاهده شده بین نتایج مطالعات موثر بود. سطح معنی‌داری جهت انجام متارگرسیون، ۰/۲ در نظر گرفته شد.

## آنالیز حساسیت:

از روش آنالیز حساسیت با هدف ارزیابی تأثیر هر مطالعه بر روی نتیجه نهایی تحلیل استفاده شد، در این روش برای شناسایی و تعیین اثر هر مطالعه، یک‌به‌یک مطالعات به ترتیب حذف و اندازه اثر نهایی در عدم حضور آنها برآورد می‌گردد، تا پایایی و اعتبار نتایج متاآنالیز مورد ارزیابی قرار گیرد. پس از اجرای این روش، مشخص شد که خطر نسبی برآورد شده، به‌طور کلی تحت تأثیر نتایج هیچ‌کدام از مطالعات وارد شده به متاآنالیز قرار ندارد (نمودار ۴ و جدول ۳).



نمودار ۴- آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان

جدول ۳- مقدار خطر نسبی در آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان

نویسنده اول	سال	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
Gallagher (۵۱)	۲۰۱۰	۱/۰۸(۱/۰۵-۱/۱۲)
Farid Saleh (۵۰)	۲۰۱۱	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Adams (۴۹)	۲۰۱۲	۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۴)
Julin (۴۸)	۲۰۱۲	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Rull(۴۷)	۲۰۱۲	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Sawada(۴۶)	۲۰۱۲	۱/۱۰(۱/۰۵-۱/۱۴)
Nagata(۴۵)	۲۰۱۳	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Eriksen(۴۴)	۲۰۱۴	۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۵)
Itoh (۴۳)	۲۰۱۴	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Strumylaite(۴۲)	۲۰۱۴	۱/۰۸(۱/۰۴-۱/۱۲)
Liu (۴۱)	۲۰۱۵	۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۵)
Peng (۴۰)	۲۰۱۵	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Wei(۵۲)	۲۰۱۵	۱/۰۹(۰/۰۵-۱/۱۴)
Adams (۳۹)	۲۰۱۶	۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۴)
Eriksen(۳۸)	۲۰۱۷	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
He (۳۷)	۲۰۱۷	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Grioni (۳۶)	۲۰۱۹	۱/۰۸(۱/۰۵-۱/۱۳)
Kresovich (۳۵)	۲۰۱۹	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Strumylaite(۳۴)	۲۰۱۹	۱/۰۸(۱/۰۵-۱/۱۲)
White (۳۳)	۲۰۱۹	۱/۱۰(۱/۰۵-۱/۱۴)
Amadou (۳۲)	۲۰۲۰	۱/۱۱(۱/۰۷-۱/۱۵)
Luis (۳۱)	۲۰۲۰	۱/۰۷(۱/۰۴-۱/۱۱)
Wei(۳۰)	۲۰۲۰	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Anđelković (۲۹)	۲۰۲۱	۱/۱۵(۱/۰۸-۱/۲۱)
Anđelković (۲۹)	۲۰۲۱	۱/۱۴(۱/۰۸-۱/۲۰)
Anđelković (۲۹)	۲۰۲۱	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۴)
Andersson (۲۸)	۲۰۲۱	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
O'Brien (۲۷)	۲۰۲۱	۱/۰۹(۱/۰۵-۱/۱۳)
Rojas-Lima (۲۰)	۲۰۲۱	۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۴)
کل		۱/۱۰(۱/۰۶-۱/۱۴)

## تحلیل زیرگروه‌ها:

در این مطالعه مشاهده شد که خطر نسبی رخداد سرطان پستان نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه در مطالعات هم‌گروهی برابر با ( $p = 0/048$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/00 - 1/11$ )، در مطالعات مورد شاهدهی برابر با ( $p \leq 0/001$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/04 - 1/15$ )، در مطالعات مقطعی برابر با ( $p \leq 0/001$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/22 - 1/75$ )،  $1/46$ ،

در مطالعات انجام شده در قاره آمریکا برابر با ( $p \leq 0/013$ )؛  $1/21 - 1/02$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/11$ ، در مطالعات انجام شده در قاره اروپا برابر با ( $p = 0/072$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/00 - 1/07$ ) و در مطالعات انجام شده در قاره آسیا برابر با ( $p \leq 0/001$ ؛  $1/68 - 1/16$ ؛  $95\% \text{ CI}: 1/40$ ) است. نتایج تجزیه و تحلیل زیرگروه‌ها در جدول ۴ قابل مشاهده است.

جدول ۴- آنالیز زیرگروه‌ها در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان

متغیر	اجزا متغیر	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	p
نوع مطالعه	هم‌گروهی	$1/05(1/00 - 1/11)$	$0/048$
	مورد - شاهدهی	$1/10(1/04 - 1/15)$	$\leq 0/001$
	مقطعی	$1/46(1/22 - 1/75)$	$\leq 0/001$
محل جغرافیایی	آمریکا	$1/11(1/02 - 1/21)$	$0/013$
	اروپا	$1/03(1/00 - 1/07)$	$0/072$
	آسیا	$1/40(1/16 - 1/68)$	$\leq 0/001$
سن	میانگین سنی ۵۰ سال و کمتر	$1/38(1/07 - 1/78)$	$0/014$
	میانگین سنی بیش از ۵۰ سال	$1/06(1/03 - 1/10)$	$0/001$

## بحث

هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان به صورت مطالعه مروری نظام‌مند و متآنالیز بود. براساس نتیجه نهایی این مطالعه، می‌توان بیان نمود که ارتباط آماری معنی‌داری بین مواجهه با کادمیم و یا دریافت سطح مواجهه بیش از اندازه پایه و ابتلا به سرطان وجود دارد. به عبارت دیگر می‌توان بیان کرد که مواجهه با کادمیم می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به سرطان پستان در نظر گرفته شود.

از آن جایی که میزان بروز سرطان پستان نسبت به سایر سرطان‌ها بیشتر است، آگاهی یافتن از عوامل ایجادکننده این بیماری به خصوص شناخت فاکتورهای محیطی مؤثر، می‌تواند

به شناخت این بیماری و راه‌های پیشگیری از آن کمک زیادی کند. سن، سابقه خانوادگی، تعداد بارداری، سن اولین بارداری، سابقه سقط‌جنین، تغذیه، وضعیت هورمون‌ها و عوامل شیمیایی از جمله فاکتورهای دخیل شناخته شده در سرطان پستان هستند (۱۸).

ارزیابی‌های اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که مواجهه طولانی‌مدت با کادمیم با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات، پستان و ریه مرتبط است. پس از مواجهه با کادمیم، به تدریج آسیب اکسیداتیو به DNA و تغییرات اپی‌ژنتیکی نابجای ناشی از آن، باعث ایجاد تومور و سرطان در افراد مواجهه یافته می‌شود. به‌طور کلی کادمیم با فعال‌سازی و ادغام چندین مسیر سرطان‌زا، ممکن است عامل اصلی پیشرفت سرطان باشد (۵۳).

تفاوت نتیجه، می تواند اختلاف فاحش حجم نمونه در این دو مطالعه باشد. باتوجه به مطالب مذکور می توان بیان کرد که بین نتایج مطالعات موجود در زمینه ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان تناقضات آشکاری وجود دارد که موجب سردرگمی محققین و سیاستگذاران سلامتی در این خصوص شده است. از آنجایی که مخاطبان این نوع مطالعات اپیدمیولوژیک به دنبال یک پاسخ دقیق با قابلیت اطمینان بالا هستند؛ در این گونه موارد یک تحلیل سیستماتیک و متآنالیز می تواند راهنمایی مفید برای پژوهشگران باشد. هر چند که در این مطالعه مروری نظام مند و متآنالیز، براساس شواهد حاصل از مطالعات انجام شده می توان بیان نمود که مواجهه با کادمیم با افزایش خطر رخداد سرطان پستان ارتباط دارد، اما هنوز به طور کامل مسیر فیزیولوژیک و پاتولوژیک ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به این سرطان مشخص نشده است. بنابراین لازم است مطالعات بیشتری به بررسی مسیرهای علیتی که از طریق آنها کادمیم می تواند منجر به ایجاد سرطان پستان گردد، انجام شود. با این وجود، نتایج این مطالعه می تواند در راستای برقراری مجموعه قوانینی جهت جلوگیری و یا کاهش مواجهه با کادمیم در سیاست گذاری سلامت در سیستم های بهداشتی و درمانی بسیار مفید و کاربردی باشد.

در این مطالعه مروری نظام مند و متآنالیز ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان بر اساس نتایج مقالات علمی که تا می ماه ۲۰۲۲ منتشر شده اند، مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این پژوهش جستجو مقالات نسبت به مطالعات متآنالیز پیشین به نحو جامع و کامل تری انجام شد و نسبت به مطالعات مشابه تعداد مقالات بیشتری را دربرگرفته است. اطلاعات مقالات بازبایی شده با بیشترین دقت استخراج و در تحلیل نتایج بیشترین حساسیت لحاظ گردید و در کنار متآنالیز، مرور نظام مند جامعی از مطالعات ارائه شد؛ با این حال باید در تفسیر نتایج این مطالعه احتیاط نمود، زیرا این تحلیل براساس مطالعات با طراحی مشاهده ای انجام شده است. در متآنالیز حاضر محدودیت های دیگری را نیز می توان بر شمرد،

Rojas Lima و همکاران در مطالعه ای که جهت ارزیابی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان در زنان شمال کشور مکزیک انجام داده بودند، مشاهده کردند که نسبت به گروه با غلظت ادراری کادمیم کمتر از میانگین، نسبت شانس رخداد سرطان پستان در افراد با غلظت ادراری بیشتر از میانگین برابر با  $(0/97(0/72-1/30)$  است. براین اساس در این مطالعه ارتباط آماری معنی داری بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان پستان مشاهده نشد (۲۰). در مطالعه Rull و همکاران که به بررسی غلظت کادمیم در ادرار به عنوان یک نشانگر زیستی مواجهه و خطر رخداد سرطان پستان پرداخته بود، مشاهده شد که در مقایسه با چارک اول مواجهه، خطر نسبی رخداد سرطان پستان در بالاترین چارک مواجهه برابر با  $(1/1-2/6)$  است، در این مطالعه ارتباط آماری معنی داری بین دوز کادمیم و افزایش خطر رخداد سرطان پستان مشاهده شد، در واقع این مطالعه بیان می کند که نسبت به گروه پایه، خطر رخداد سرطان پستان در چارک چهارم مواجهه ۷۰ درصد افزایش یافته است (۴۱). با مرور نتایج مطالعات انجام شده در خصوص ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان پستان تناقضاتی مشاهده می شود، بگونه ای که در برخی از مطالعات ارتباط آماری معنی داری بین مواجهه با کادمیم و خطر سرطان پستان مشاهده نشده است (۲۰، ۲۷، ۳۰، ۳۲، ۴۳، ۴۴)، این در حالیست که در مطالعات دیگر بیان شده است که مواجهه با کادمیم با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است (۳۵-۳۷، ۴۲، ۴۵، ۴۷، ۵۰). این تناقضاتی که در بین نتایج دیده می شود می تواند به دلیل تفاوت در حجم نمونه، سن افراد مورد مطالعه، منطقه جغرافیایی محل انجام مطالعه و یا نوع طراحی مطالعات باشد که هر کدام از این عوامل امکان دارد نقش مخدوشگر را در نتیجه مطالعه داشته باشد. به طور مثال مطالعه Rull و همکاران (۴۱) و Rojas Lima و همکاران (۲۰) هر دو مطالعه ای مورد-شاهدی هستند و سن افراد مورد مطالعه تقریباً در یک محدوده است، اما نتایج متفاوتی گزارش کردند که یکی از دلایل این

است. پس به‌طور کلی کادمیم یکی از فلزات سنگین است که در بروز سرطان پستان نقش دارد. برای استخراج نتایج قطعی و قابل‌اعتمادتر، نیاز است مطالعات کوهورت با حجم نمونه مناسب از زنانی که به روش‌های متفاوتی با سطوح مختلف کادمیم مواجهه دارند، انجام گردد تا بتوان به نتایج منطقی و دقیق‌تری دست‌یافت.

### ملاحظات اخلاقی

نویسندگان کلیه نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده‌ها و داده‌سازی را در این مقاله رعایت کرده‌اند. کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1401.114 مصوب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه با عنوان "تعیین ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان‌های پستان، پروستات، ریه و پانکراس: مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز" در مقطع کارشناسی ارشد دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در سال ۱۴۰۱ با کد رهگیری ۶۳۵۹ است.

از جمله عدم گزارش اندازه اثرهای مدنظر در برخی از مطالعات که تا حد ممکن تلاش شد با استفاده از اطلاعات ارائه شده در مقاله، خطر نسبی و یا نسبت شانس مربوطه به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه و در تحلیل نهایی منظور گردد، با این وجود نباید فراموش کرد که اندازه اثری که به این روش محاسبه شده است، یک اندازه اثر خام است و انجام متاآنالیز بر روی اندازه‌های اثر خام و تطبیق شده با همدیگر، خالی از اشکال نیست. همچنین در بررسی متاآنالیز حاضر یک سری از مطالعات اثر متغیرهای مخدوش‌کننده را تطبیق کرده‌اند و اندازه‌های اثر تطبیق شده را ارائه دادند، درحالی‌که در مطالعات دیگر این مهم در نظر گرفته نشده است.

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز که یک برآورد کلی از تمام مقالاتی است که ارتباط کادمیم با سرطان پستان را بررسی کردند؛ می‌توان بیان کرد که افزایش سطح مواجهه با کادمیم منجر به افزایش خطر رخداد سرطان پستان می‌گردد که این افزایش خطر از نظر آماری نیز معنی‌دار

## References

1. Akbari M, Abachizadeh K, Khayamzadeh M. Iran cancer report. cancer research center shahidbeheshti university of medical sciences Tehran. Qom: Darolfekr. 2008.(in Persian)
2. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten-to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. Journal of the National Cancer Institute. 1982;69(2):349-55.
3. Cao Maomao CW. GLOBOCAN 2020 Global Cancer Statistics Interpretation. Chinese Journal of

Medical Frontiers. 2021;13(3):63-9.

4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. The Lancet Oncology. 2001;2(3):133-40.
5. Klimstra DS, Young RH. Juan Rosai, MD (1940-2020): A Tribute. The American Journal of Surgical Pathology. 2021;45(12):e24-e34.
6. Khojstefar A, Panjahpour, Mojtaba, Aghaei M. Examining the cytotoxic effect of cadmium chloride in the 7-MCF breast cancer cell line. Journal of Isfahan Medical School. 2014;32(297):1291-8. (in Persian)
7. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin



- MB. Metals and breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2013;18(1):63-73.
8. Fatehi MH, Shayegan J, Zabihi M. A review of methods for removing heavy metal from aqueous media. *Iranian journal of Ecohydrology*. 2018;5(3):855-74. (in Persian)
9. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*. 2020;6(9):e04691.
10. Tanwar VS, Zhang X, Jagannathan L, Jose CC, Cuddapah S. Cadmium exposure upregulates SNAIL through miR-30 repression in human lung epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019;373:1-9.
11. Wang Y, Mandal AK, Son Y-O, Pratheeshkumar P, Wise JT, Wang L, et al. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018;353:23-30.
12. Benderli Cihan Y, Sözen S, Öztürk Yıldırım S. Trace elements and heavy metals in hair of stage III breast cancer patients. *Biological Trace Element Research*. 2011;144(1):360-79.
13. Lin J, Zhang F, Lei Y. Dietary intake and urinary level of cadmium and breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2016;42:101-7.
14. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;65(12):e27397.
15. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnani M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-31.
16. Ullah MF. Breast cancer: current perspectives on the disease status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*. 2019:51-64.
17. Liang Z-Z, Zhu R-M, Li Y-L, Jiang H-M, Li R-B, Tang L-Y, et al. Differential epigenetic and transcriptional profile in MCF-7 breast cancer cells exposed to cadmium. *Chemosphere*. 2020;261:128148.
18. Onsory K, Ranapoor S. Breast Cancer and the Effect of Environmental Factors Involved. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal*. 2011;1(4):59-70.
19. Yue Y, Tan M, Luo Y, Deng P, Wang H, Li J, et al. miR-3614-5p downregulation promotes cadmium-induced breast cancer cell proliferation and metastasis by targeting TXNRD1. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;247:114270.
20. Rojas-Lima E, Rothenberg SJ, Gamboa-Loira B, Mérida-Ortega Á, Cebrián ME, López-Carrillo L. Cadmium, Selenium and Breast Cancer Risk by Molecular Subtype Among Women from Northern Mexico. *Exposure and Health*. 2021;13(3):419-29.
21. Kim SY, Kim KN, Kim DW, Kang MS. Reporting quality analysis of randomized controlled trials in journal of neurosurgical anesthesiology: A methodological assessment. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2021;33(2):154-60.
22. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(7):991-1000.
23. Hendarto A, Yosia M, Sastroasmoro S. Quality analysis of randomized controlled trials reporting in the field of pediatrics by Indonesian researchers. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2019;12(2):105-12.
24. Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical Research Methodology*. 2014;14(1):1-5.

25. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(8):663-94.
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17(1):1-12.
27. O'Brien KM, White AJ, Jackson BP, Karagas MR, Sandler DP, Weinberg CR. Toenail-based metal concentrations and young-onset breast cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2021;189(1):34-43.
28. Andersson EM, Sandsveden M, Forsgard N, Sallsten G, Manjer J, Engstrom G, et al. Is Cadmium a Risk Factor for Breast Cancer - Results from a Nested Case-Control Study Using Data from the Malmo Diet and Cancer Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2021;30(9):1744-52.
29. Anđelković M, Djordjevic AB, Miljaković EA, Javorac D, Čolaković N, Oprić S, et al. Cadmium tissue level in women diagnosed with breast cancer—A case control study. *Environmental Research*. 2021;199:111300.
30. Wei Y, Zhu J. Blood levels of endocrine-disrupting metals and prevalent breast cancer among US women. *Medical Oncology*. 2020;37.
31. Luis C-R. Breast Cancer disease and Heavy Metal: Cadmium as Key in “Medical Geology”. *Journal of Gynecology and Women's Health*. 2020;2(2).
32. Amadou A, Praud D, Coudon T, Danjou AM, Faure E, Leffondre K, et al. Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. *International Journal of Cancer*. 2020;146(2):341-51.
33. White AJ, O'Brien KM, Niehoff NM, Carroll R, Sandler DP. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2019;30(1):20.
34. Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Cadmium exposure and risk of breast cancer by histological and tumor receptor subtype in white Caucasian Women: a hospital-based case-control study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12):3029.
35. Kresovich JK, Erdal S, Chen HY, Gann PH, Argos M, Rauscher GH. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. *Environmental Research*. 2019;177:108639.
36. Grioni S, Agnoli C, Krogh V, Pala V, Rinaldi S, Vinceti M, et al. Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: a prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019;144(9):2153-60.
37. He Mao, distant faw, (DMFS) m-fs, patients tfbc, Peng L, Huang Y, et al. Blood cadmium levels associated with short distant metastasis-free survival time in invasive breast cancer. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(36):28055-64.
38. Eriksen KT, McElroy JA, Harrington JM, Levine KE, Pedersen C, Sørensen M, et al. Urinary cadmium and breast cancer: a prospective Danish cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(2):djw204.
39. Adams SV, Shafer MM, Bonner MR, LaCroix AZ, Manson JE, Meliker JR, et al. Urinary cadmium and risk of invasive breast cancer in the women's health initiative. *American Journal of Epidemiology*.

- 2016;183(9):815-23.
40. Peng L, Huang Y, Zhang J, Peng Y, Lin X, Wu K, et al. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Chaoshan population of southeast China. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(24):19870-8.
41. Liu R, Nelson D, Hurley S, Hertz A, Reynolds P. Residential exposure to estrogen disrupting hazardous air pollutants and breast cancer risk: the California Teachers Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2015;26(3):365.
42. Strumylaite L, Kregzdyte R, Bogusevicius A, Poskiene L, Baranauskiene D, Pranys D. Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;145(1):225-32.
43. Itoh H, Iwasaki M, Sawada N, Takachi R, Kasuga Y, Yokoyama S, et al. Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *International Journal Of Hygiene and Environmental Health*. 2014;217(1):70-7.
44. Eriksen KT, Halkjaer J, Sørensen M, Meliker JR, McElroy JA, Tjønneland A, et al. Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study. *PloS One*. 2014;9(6):e100815.
45. Nagata C, Nagao Y, Nakamura K, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, et al. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;138(1):235-9.
46. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, et al. Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology*. 2012;368-76.
47. Rull R, Goldberg D, Gunier R, Hertz A, Horn-Ross P, Canchola A, et al. O-077: Environmental Cadmium Exposure and the Risks of Estrogen-Receptor Positive and Negative Breast Cancer. *Epidemiology*. 2012;23(5S).
48. Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Research*. 2012;72(6):1459-66.
49. Adams SV, Newcomb PA, White E. Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes & Control*. 2012;23(6):845-54.
50. Saleh F, Behbehani A, Asfar S, Khan I, Ibrahim G. Abnormal blood levels of trace elements and metals, DNA damage, and breast cancer in the state of Kuwait. *Biological Trace Element Research*. 2011;141:96-109.
51. Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(11):804-14.
52. Wei XL, He JR, Cen YL, Su Y, Chen LJ, Lin Y, et al. Modified effect of urinary cadmium on breast cancer risk by selenium. *Clinica chimica acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2015;438:80-5.
53. Cui Z-G, Ahmed K, Zaidi SF, Muhammad JS. Ins and outs of cadmium-induced carcinogenesis: Mechanism and prevention. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021;27:100372.



Available online: <https://ijhe.tums.ac.ir>  
Systematic Review Article



## Relationship between cadmium exposure and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis

Parisa Farahmandian<sup>1</sup>, Abdollah Mohammadian-Hafshejani<sup>2</sup>, Abdolmajid Fadaei<sup>3</sup>, Ramezan Sadeghi<sup>3,\*</sup>

1- Student Research Committee, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Modeling in Health Research Center, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3- Department of Environmental Health Engineering, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

### ARTICLE INFORMATION:

**Received:** 04 April 2023

**Revised:** 17 June 2023

**Accepted:** 20 June 2023

**Published:** 17 September 2023

**Keywords:** Relative risk, Breast cancer, Cadmium

**\*Corresponding Author:**  
ramezansadeghi@yahoo.com

### ABSTRACT

**Background and Objective:** Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide. Cadmium is one of the most persistent and toxic heavy metals, exposure to which may lead to an increased risk of breast cancer. This study aims to quantitatively summarize the available evidence for the relationship between cadmium exposure and the risk of breast cancer using a systematic review and meta-analysis.

**Materials and Methods:** In this research, observational studies that investigated the relationship between cadmium and breast cancer until May 2022 and were published in international databases were searched and retrieved. To determine the heterogeneity, the statistical tests  $\chi^2$  and  $I^2$  were used, to determine the presence of publication bias Egger's and Begg's tests were used, and to detect the root of the heterogeneity, meta-regression, and sensitivity analysis were used.

**Results:** In this study, it was observed that compared to the base group, the relative risk of breast cancer in people exposed/exposed to a dose higher than the base level of cadmium is equal to 1.10 (95% CI: 1.06-1.14;  $p \leq 0.001$ ), therefore, a statistically significant relationship was observed between exposure to cadmium or exposure to levels exceeding the baseline and developing breast cancer. In investigating the possibility of publication bias, the result of Egger's test was equal to ( $p \geq 0.001$ ), and the result of Bagg's test was equal to ( $p = 0.099$ ).

**Conclusion:** According to the available evidence, exposure to cadmium leads to an increase in the risk of breast cancer, and this increase in risk is statistically significant.

Please cite this article as: Farahmandian P, Mohammadian-Hafshejani A, Fadaei A, Sadeghi R. Relationship between cadmium exposure and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Iranian Journal of Health and Environment. 2023;16(2):393-412.

