

REVIEW PAPER

Investigating the Relationship Between Exposure to Cadmium and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis

Parisa Farahmandian¹, Abdollah Mohammadian-Hafshejani², Abdolmajid Fadaei³, Ramezan Sadeghi^{3,*}

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

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

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

Received: 17 - 6 - 2023

Accepted: 30 - 9 - 2023

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the second most common cancer in the world. Smoking occupational and environmental exposures are the most important causes of lung cancer. Cadmium is known as a human carcinogen due to its ability to increase lung cancer risk. This study estimates the general results of all studies on the relationship between cadmium and lung cancer.

Material and Methods: In the present study, studies that evaluated the relationship between cadmium and lung cancer until May 2022 were searched and retrieved. From the funnel plot to determine the existence of diffusion skew, from the statistical tests Chi-squared test (χ^2) and I² to determine heterogeneity, from the meta-regression method to identify the root of heterogeneity, and from the sensitivity analysis approach to identify the effect of each study on the result, it was generally used. This study performed all analyses with Stata statistical software version 15.

Results: In this study, it was observed that the chance of developing lung cancer compared to the base group, in the people exposed to a higher dose than the base level of cadmium is equal to 1.31 (95% CI: 1.06-1.62; p-value = 0.024), which is statistically significant. Based on Egger's test (p-value = 0.178) and Begg's (p-value = 0.276), no diffusion bias was observed in this study.

Conclusion: According to the final results of this review research, exposure to cadmium leads to a 31% increase in lung cancer risk, which is statistically significant. Therefore, cadmium is a risk factor for lung cancer.

Keywords: Systematic review, Meta-analysis, Odds ratio, Lung cancer, Cadmium

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Parisa Farahmandian, Abdollah Mohammadian-Hafshejani, Abdolmajid Fadaei, Ramezan Sadeghi. Investigating the Relationship Between Exposure to Cadmium and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Health Saf Work*. 2024; 14(1): 199-215.

1. INTRODUCTION

Smoking, exposure to radon gas, asbestos, uranium, inhaled chemicals or minerals (beryllium, cadmium, chromium compounds), air pollution,

* Corresponding Author Email: ramezansadeghi@yahoo.com

and family history are risk factors for lung cancer. Cadmium is a toxic element that causes occupational and environmental concerns. Occupational exposure is also one of the ways cadmium enters the body. This mainly occurs through accidental inhalation,

Copyright © 2024 The Authors.

Published by Tehran University of Medical Sciences

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Table 1: Characteristics of the included studies investigating the relationship between cadmium exposure and lung cancer

First author	Year	Gender	Country	Sample size	Average age (years)	Type of study	Exposure type	Sample type	Odds ratio (95% confidence Interval)	Study quality assessment score
Brown L(36)	1984	Man	America	156	54.5	Case-control	Environmental	Soil	2.0(0.90-4.60)	7
Sorahan T(35)	1995	Man	England and Wales	19	64.5	Cohort	Occupation	Occupational Exposure dose	0.81(0.43-1.52)	6
Järup L(34)	1998	Man/ Woman	Sweden	15	<80	Cohort	Occupation	Occupational Exposure dose	0.32(0.13-0.80)	7
Martin J-C(33)	2000	Man	France	329	49.9	Case-control Nested	Occupation	Occupational Exposure dose	1.22(0.93-1.59)	6
Sorahan T(32)	2004	Man	England	141	49	Cohort	Occupation	Occupational Exposure dose	1.22(0.73-2.06)	7
Nawrot T(31)	2006	Man/ Woman	Belgium	19	46.2	Cohort	Environmental	Urine	3.58(1.00-12.76)	9
Beveridge R(30)	2010	Man/ Woman	Canada	3588	53.75	Case-control	Occupation	Occupational Exposure dose	1.38(0.94-2.02)	9
Olsson AC(29)	2011	Female	Central and Eastern Europe (Czech Republic, Hungary, Poland Romania, Russian Federation (Slovakia)	15	60	Case-control	Occupation	-----	2.17(0.63-7.44)	9
Olsson AC(29)	2011	Man	Central and Eastern Europe (Czech Republic, Hungary, Poland Romania, Russian Federation (Slovakia)	181	60	Case-control	Occupation	-----	1.48(1.04-2.10)	9
t Mannetje A(28)	2011	Man/ Woman	Central/Eastern Europe and the UK	5956	45	Case-control	Occupation	-----	1.16(0.77-1.75)	9
Sawada N(27)	2012	Female	Japan	231	56.5	Cohort	Diet	Foods containing cadmium	1.05(0.78-1.42)	9
Sawada N(27)	2012	Man	Japan	592	56.5	Cohort	Diet	Foods containing cadmium	0.88(0.73-1.06)	9
Jasim AA(26)	2020	Man/ Woman	Iraq	406	64.5	Case-control	Smoking	-----	5.76(1.26-26.32)	5
Lener MR(25)	2021	Man/ Woman	Poland	410	63	Case-control	Occupation - Smoking	Blood	2.88(1.88-4.41)	8
Pietrzak S(24)	2021	Man/ Woman	Poland	336	63.71	Cohort	Environmental	Blood	1.44(1.13-1.84)	7

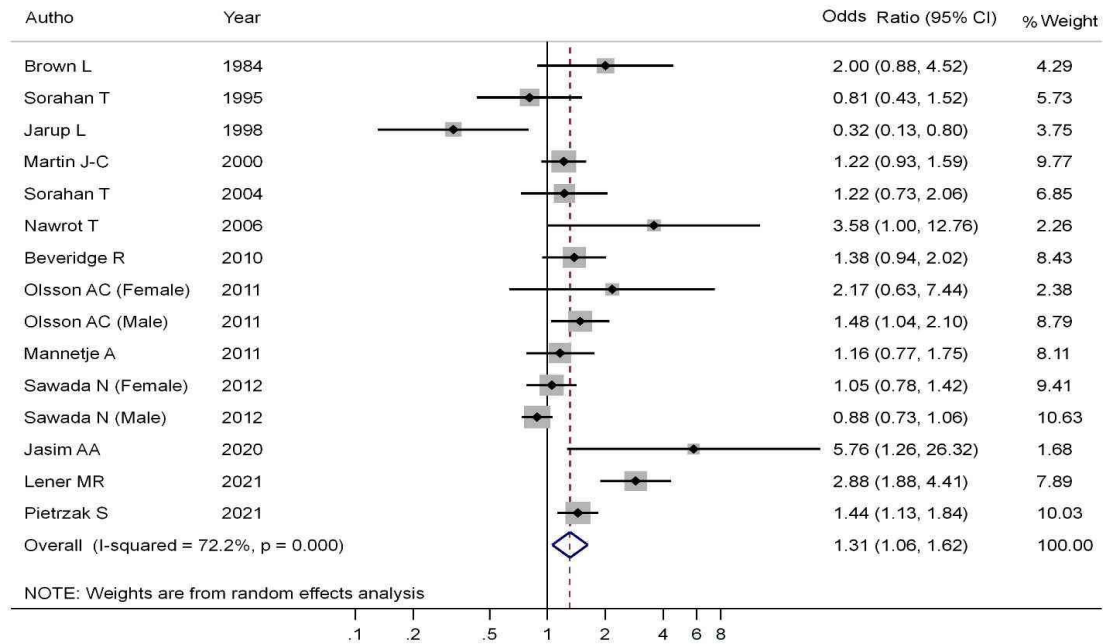


Fig. 1: Accumulation chart of the relationship between cadmium and lung cancer risk

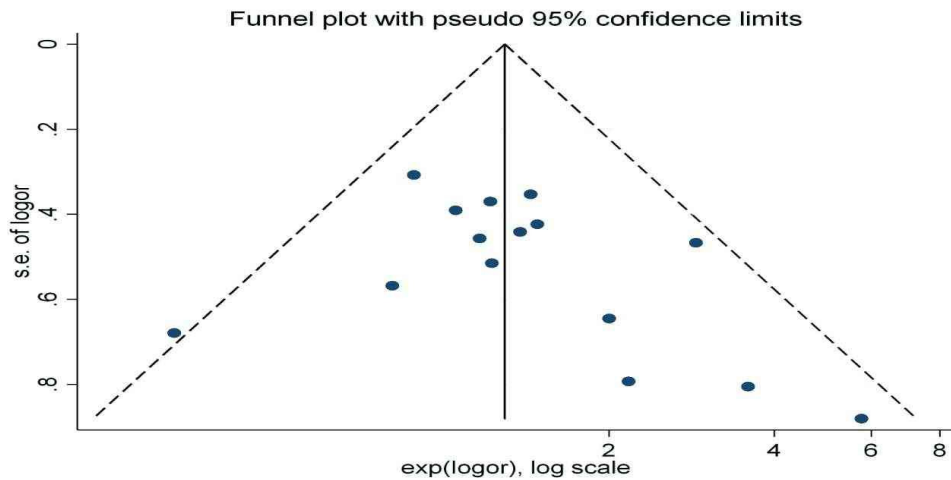


Fig. 2: Evaluating the emission curve in examining the relationship between cadmium exposure and lung cancer

ingesting dust, and contaminated cadmium food. Cadmium is known as a human carcinogen due to its ability to increase lung cancer risk. This study estimates the general results of all studies on the relationship between cadmium and lung cancer.

2. MATERIAL AND METHODS

Type of study and studied population

This systematic review and meta-analysis

used data from retrieved studies to investigate the relationship between cadmium exposure and lung cancer.

Search strategy and strategies

The keywords cadmium and lung cancer were used to search for related articles in scientific databases (ISI Web of Science, Cochrane, Science Direct, Scopus, PubMed, and Google Scholar).

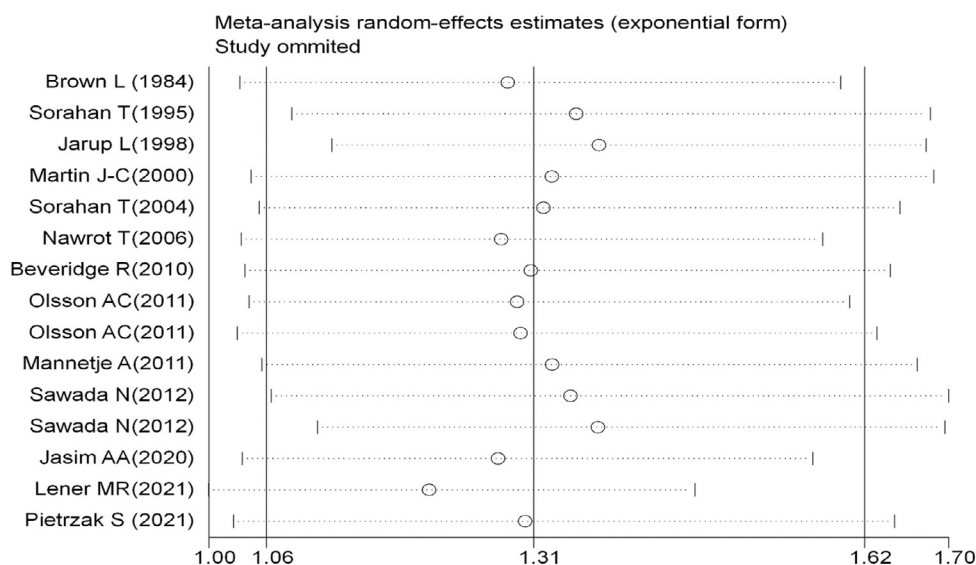


Fig. 3: Sensitivity analysis of the relationship between exposure to cadmium and lung cancer incidence

Study entry and exit criteria

English-language articles that evaluated the relationship between cadmium exposure and lung cancer in the human population entered the present study. This analysis did not consider studies published in reviews, letters to the editor, editorials, case reports, or case reports.

The method of reviewing articles and information extracted from each study

From the final articles included in this research, important information such as the year of publication and the country where the study was conducted. In addition, the average age of the participants, sample size, effect size, etc. were extracted.

Evaluation of article quality

The New Castle-Ottawa scale checklist was used to evaluate case-control, cross-sectional, and cohort studies.

Statistical analysis

All analyses were performed with Stata statistical software (version 15), and the significance level was considered 0.05 in this study.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Studies that evaluate the association between cadmium and lung cancer incidence have reported conflicting results. A systematic study and meta-analysis are needed to reach a general and logical conclusion summarizing the results of all available

studies. Therefore, in this study, it was observed that the chance of developing lung cancer compared to the base group, in the people who were exposed/ were exposed to a higher dose than the base level of cadmium is equal to 1.31 (95% CI: 1.06-1.62; p-value = 0.024), which is statistically significant. Based on Egger's test (p-value = 0.178) and Begg's (p-value = 0.276), no diffusion bias was observed in this study.

Considering that the smoking variable is one of the factors involved in lung cancer, in this study, it was observed that the chance ratio of lung cancer compared to the base group in the studies where the smoking variable was adjusted is equal 1.34 (95% CI: 1.03-1.75; p-value = 0.03), and in studies that did not consider the variable of smoking, it is equal 1.21 (95% CI: 0.82-1.78; p-value = 0.321).

4. CONCLUSIONS

Based on the results of this systematic review and meta-analysis, it can be stated that exposure to cadmium leads to a 31% increase in the chance of developing lung cancer, and this relationship is statistically significant. The results of this study can be useful and practical to establish a set of occupational rules to prevent or reduce exposure to cadmium in occupational and industrial environments and design and policy in healthcare systems.

5. ACKNOWLEDGMENT

The study was funded by Shahrekord University of Medical Sciences (SKUMS).

بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان ریه: مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز

پریسا فرهنگیان^۱، عبدالله محمدیان هفشجانی^۲، عبدالمجید فدایی^۳، رمضان صادقی^{۳*}

^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.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۸

چکیده

مقدمه: سرطان ریه دومین سرطان شایع جهان است. استعمال دخانیات، تماس شغلی و محیطی از مهم‌ترین علل بروز سرطان ریه هستند. کادمیم به دلیل توانایی در افزایش خطر سرطان ریه، به عنوان عنصری سرطان‌زا برای انسان شناخته می‌شود. هدف از این مطالعه، برآورد نتیجه‌ای کلی از تمام مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط کادمیم با سرطان ریه است.

روش کار: در مطالعه حاضر، مطالعاتی که تا ماه می سال ۲۰۲۲ ارتباط بین کادمیم و سرطان ریه را ارزیابی کرده‌اند، جست‌وجو و بازیابی شده است. از نمودار کیفی با هدف تعیین وجود تورش انتشار، از آزمون‌های آماری I^2 و χ^2 جهت تعیین هتروژنیتی، از روش متاگرسیون برای تشخیص ریشه ناهمگنی‌ها و از رویکرد آنالیز حساسیت به منظور شناسایی اثر هر مطالعه بر نتیجه کلی استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌ها در این مطالعه، توسط نرم‌افزار آماری Stata نسخه ۱۵ انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه مشاهده شد که شانس ابتلا به سرطان ریه نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه نداشتند با دوز بالاتر از سطح پایه کادمیم، برابر با $p\text{-value} = 0/024$ ؛ $95\% \text{ CI}: 1/06 - 1/62$ می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار است. بر اساس نتایج آزمون ایگر $p\text{-value} = 0/178$ و بگ $p\text{-value} = 0/276$ در این مطالعه تورش انتشار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتیجه نهایی حاصل از این پژوهش مروری، مواجهه با کادمیم منجر به افزایش ۳۱٪ خطر ابتلا به سرطان ریه می‌شود که این میزان افزایش خطر از نظر آماری معنی‌دار است؛ بنابراین می‌توان بیان کرد کادمیم عامل خطری برای سرطان ریه می‌باشد.

کلمات کلیدی: مطالعه مروری نظام‌مند، متاآنالیز، نسبت شانس، سرطان ریه، کادمیم

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول مکاتبه: ramezansadeghi@yahoo.com

مقدمه

فلزات سنگین گروهی از عناصر موجود در محیط هستند که می‌توانند سلامت انسان را تهدید کنند (۱). کادمیم عنصری سمی است که باعث نگرانی‌های محیطی و شغلی می‌شود. این عنصر در سال ۱۹۹۳ به‌عنوان ماده‌ای سرطان‌زا برای انسان معرفی شده است (۲). بر اساس مطالعات انجام شده، مشخص گردید کادمیم در ایجاد سرطان‌ها، بیماری‌های ریوی و کلیوی و اختلالات رشد جنین، نقش دارد (۳، ۴). نیمه عمر کادمیم بین ۶ تا ۳۸ سال در کلیه و ۴ تا ۱۹ سال در کبد است و این موضوع به‌دلیل دفع بسیار کند آن از بدن است (۵).

به‌دلیل خاص بودن خواص شیمیایی کادمیم مانند مقاومت در برابر خوردگی، دمای ذوب پایین و هدایت حرارتی و الکتریکی بالا، در صنعت کاربردهای زیادی دارد. کادمیم در باتری‌های نیکل-کادمیم، سلول‌های خورشیدی، آبکاری و لحیم‌کاری نقره استفاده می‌شود. افراد از طریق رژیم غذایی و استنشاق به‌ویژه از طریق استعمال دخانیات (به‌دلیل تجمع کادمیم در گیاه تنباکو) در معرض تماس با کادمیم قرار می‌گیرند. قرار گرفتن در معرض مواجهه شغلی نیز یکی دیگر از راه‌های ورود کادمیم به بدن است که عمدتاً از طریق استنشاق و بلع تصادفی گردوغبار و غذای آلوده حاوی کادمیم رخ می‌دهد (۶، ۷). با توجه به رشد جمعیت و افزایش سن جمعیت جهان، پیش‌بینی می‌شود تعداد موارد جدید سالیانه سرطان تا سال ۲۰۴۰ به بیش از ۲۷/۵ میلیون نفر افزایش یافته و تعداد موارد مرگ‌ومیر نیز به ۱۶/۳ میلیون فرد خواهد رسید و به‌طور کلی بار جهانی سرطان افزایش خواهد یافت. شایع‌ترین سرطان‌ها در سطح جهان عبارتند از: سرطان سینه، سرطان ریه، سرطان کولورکتال، سرطان پروستات و سرطان معده (۸-۱۲).

سرطان ریه و سرطان سینه از جمله شایع‌ترین سرطان‌هایی هستند که تشخیص داده می‌شوند و سرطان ریه عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان و زنان، هم در کل جهان و هم در کشورهای کمتر توسعه‌یافته می‌باشد (۸). در حال حاضر سالانه ۹/۶ میلیون

نفر در جهان بر اثر سرطان جان خود را از دست می‌دهند که در این بین سهم سرطان ریه ۱۸/۴٪ (۱/۷ میلیون نفر) می‌باشد (۱۳).

میزان بقای ۵ ساله سرطان ریه در ایالات متحده آمریکا توسط انجمن سرطان این کشور گزارش شده است. بر اساس گزارش مذکور، میزان بقای ۵ ساله این سرطان در نوع موضعی برابر با ۶۴/۵ درصد و در نوع متاستاز به ۸ درصد می‌رسد که این امر نشان‌دهنده پیش‌آگهی بسیار نامناسب این بیماری است (۱۴).

سرفه (از جمله سرفه خونی)، کاهش وزن، تنگی نفس و درد قفسه سینه از شایع‌ترین علائم سرطان ریه می‌باشند (۱۵). با توجه به مطالعات انجام شده، خطر سرطان ریه چند عاملی است و به‌عبارتی عوامل زیادی با هم در ایجاد سرطان ریه نقش دارند. سیگار کشیدن، قرار گرفتن در معرض گاز رادون، آزبست، اورانیوم، مواد شیمیایی استنشاقی یا مواد معدنی (بریلیم، کادمیم، ترکیبات کروم)، آلودگی هوا و سابقه خانوادگی؛ از عوامل خطرزای ابتلا به سرطان ریه هستند. افراد با سیستم ایمنی ضعیف و افراد بالای ۶۵ سال بیشتر مستعد ابتلا به سرطان ریه هستند (۱۶)، همچنین بروز و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ریه با افزایش سن افزایش می‌یابد (۱۷).

مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز با جست‌وجو پارامترها، بررسی نقادانه، ترکیب منطقی مطالعات منتشر شده و استفاده از رویکردهای آماری، نتیجه کلی اثر متغیری مستقل بر متغیر وابسته را مورد بررسی قرار می‌دهد. این نوع مطالعه با جمع‌بندی و خلاصه کردن شواهد علمی، پاسخی کلی و عینی به سؤال پژوهشی مورد نظر ارائه می‌دهد؛ بنابراین ما در این مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز سعی داریم ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه به‌خصوص در افراد شاغل در محیط‌های آلوده به کادمیم را مورد ارزیابی قرار دهیم. این پژوهش نسبت به پژوهش‌های قبلی انجام شده به‌روزتر و جامع‌تر بوده و دربرگیرنده مقالات متعددی است که خطر رخداد سرطان ریه را تا ماه می سال ۲۰۲۲ بررسی کردند.

نتایج این پژوهش به‌دلیل تحلیل‌های آماری ویژه از

قبیل عنوان مطالعه، نوع مطالعه، نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار، کشور محل انجام مطالعه، دامنه سنی افراد شرکت کننده در مطالعه، میانگین سنی شرکت کنندگان، اندازه نمونه، تعداد افراد گروه‌های مواجهه یافته و بدون مواجهه، منبع مواجهه، نوع نمونه گرفته شده جهت اندازه‌گیری کادمیم، دوزهای مواجهه، خطر نسبی و یا نسبت شانس به‌همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ مربوط به ارتباط بین مواجهه کادمیم و ابتلا به سرطان ریه 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 مربوطه در متن مقاله وجود داشت، با استفاده از جدول ۲ در ۲، اندازه اثر و فاصله اطمینان مربوطه محاسبه گردید. در مطالعاتی که گزارش‌های اندازه اثر برای دوره‌های زمانی و یا افراد با نژاد و یا قومیت متفاوت به‌صورت جداگانه محاسبه و ارائه شده بود، با استفاده از شیوه متاآنالیز از مقادیر ارائه شده، یک اندازه اثر کلی محاسبه و در تجزیه و تحلیل نهایی در نظر گرفته شد.

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 چک‌لیست، ۹-۰ ستاره برای مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت و ۱۰-۰ ستاره برای مطالعات مقطعی در نظر گرفته شده است (۱۸-۲۳).

تجزیه و تحلیل آماری

در مرحله تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه، از آزمون‌های آماری I^2 و Chi^2 ، برای بررسی آماری ناهمگنی و همچنین از نمودار انباشت به‌منظور بررسی ناهمگنی به روش گرافیکی استفاده شد. از نتایج حاصل از آزمون Chi^2 جهت تعیین مدل آماری (تصادفی یا ثابت) مورد

جمله متارگرسیون، تحلیل زیرگروه‌های مطالعه، آنالیز حساسیت و استفاده از آزمون‌های آماری معتبر، قابل اطمینان می‌باشد و میزان خطا در نتیجه‌گیری پایانی بسیار تقلیل یافته است.

روش کار

نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی

این مطالعه، مطالعه‌ای مروری نظام‌مند و متاآنالیز است که با استفاده از داده‌های حاصل از مطالعات مشاهده‌ای بازبایی شده به بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه طی سال ۱۹۸۴ تا ماه می سال ۲۰۲۲ پرداخته است.

استراتژی و راهبردهای جست‌وجو

جهت جست‌وجو و بازبایی مقالاتی که ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه را مورد مطالعه قرار داده‌اند، از کلیدواژگان کادمیم و سرطان ریه و مترادف‌های آنها بر اساس Mesh پابمد استفاده شد. برای جست‌وجو در پایگاه‌های علمی (ISI web of science، Cochrane، Science Direct، PubMed، Scopus و Google Scholar) تماس با کادمیم به‌عنوان مواجهه و رخداد سرطان ریه به‌عنوان پیامد در نظر گرفته شد و مقالات مرتبط جمع‌آوری گردید.

معیارهای ورود و خروج مطالعه

تنها مقالات انگلیسی‌زبانی که ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه در جمعیت انسانی را مورد ارزیابی قرار داده بودند، وارد مطالعه حاضر شدند. مطالعاتی که به‌صورت مروری، نامه به سردبیر، ادیتوریل، گزارش مورد و یا گزارش موارد به چاپ رسیده بودند، در این تحلیل در نظر گرفته نشدند.

شیوه بررسی مقالات و اطلاعات استخراج شده از هر مطالعه

از مقالات نهایی وارد شده به این پژوهش، اطلاعاتی از

نظام‌مند و متاآنالیز در نظر گرفته شد (۲۴-۳۶)، هفت مطالعه به صورت مورد-شاهدی (۲۵، ۲۶، ۲۸-۳۰، ۳۳، ۳۶)، شش مطالعه به صورت هم‌گروهی (۲۴، ۲۷، ۳۱، ۳۲، ۳۴، ۳۵) انجام شده بود که این مطالعات در بازه سال‌های ۱۹۸۴ تا ۲۰۲۱ انجام شده بود و این مطالعات مجموعاً دربرگیرنده ۱۲۳۹۴ نفر مشارکت‌کننده بودند (جدول شماره یک و دو).

ارزیابی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان ریه در این مطالعه برآورد شد که نسبت شانس ابتلا به سرطان ریه در مقایسه با گروه پایه (گروه بدون مواجهه یا مواجهه با کمترین دوز)، در گروه مواجهه یافته با کادمیم برابر با (p-value = ۰/۰۲۴ ; ۱/۶۲ - ۱/۰۶ :۹۵ CI) است؛ بنابراین بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد. به عبارت دیگر، مواجهه با کادمیم و یا مواجهه با سطح بیش‌ازحد پایه، منجر به افزایش ۳۱٪ در شانس ابتلا به سرطان ریه می‌گردد (شکل شماره ۲).

سوگیری انتشار

بر اساس نتایج آزمون ایگر (p-value = ۰/۱۷۸) و آزمون بگ (p-value = ۰/۲۷۶) در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه تورش انتشار مشاهده نمی‌شود. نمودار کیفی که برای بررسی گرافیکی سوگیری انتشار به کار می‌رود، در شکل شماره ۳ قابل مشاهده است.

متارگرسیون

در تحلیل انجام شده هتروژنیتی بین نتایج مطالعات وارد شده به متاآنالیز، برابر با ۷۲/۲٪ می‌باشد و به منظور تشخیص منشأ ناهمگنی‌های موجود در بین نتایج ۱۳ مطالعه وارد شده به تحلیل، یک مدل متارگرسیون انجام شد. در این مدل متغیرهایی همانند سال انجام مطالعه، جنسیت، موقعیت جغرافیایی، حجم نمونه مطالعه، طراحی مطالعه، میانگین سنی و نمره ارزیابی کیفیت مقالات در نظر گرفته شد، در این تجزیه و تحلیل هیچ منبع

استفاده در انجام متاآنالیز استفاده شد. از آنالیز حساسیت (Sensitivity analysis) جهت برآورد اثر هر مقاله بر نتیجه کلی متاآنالیز، از آزمون‌های بگ (Beeg's test) و ایگر (Egger's test) برای ارزیابی تورش انتشار و از نمودار کیفی (Funnel plot) به منظور نمایش گرافیکی تورش انتشار استفاده شد. علاوه بر این، از متارگرسیون (Meta-regression) جهت تعیین ریشه هتروژنیتی در نتایج مطالعات وارد شده به متاآنالیز استفاده شد.

تمام تجزیه و تحلیل داده‌ها 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

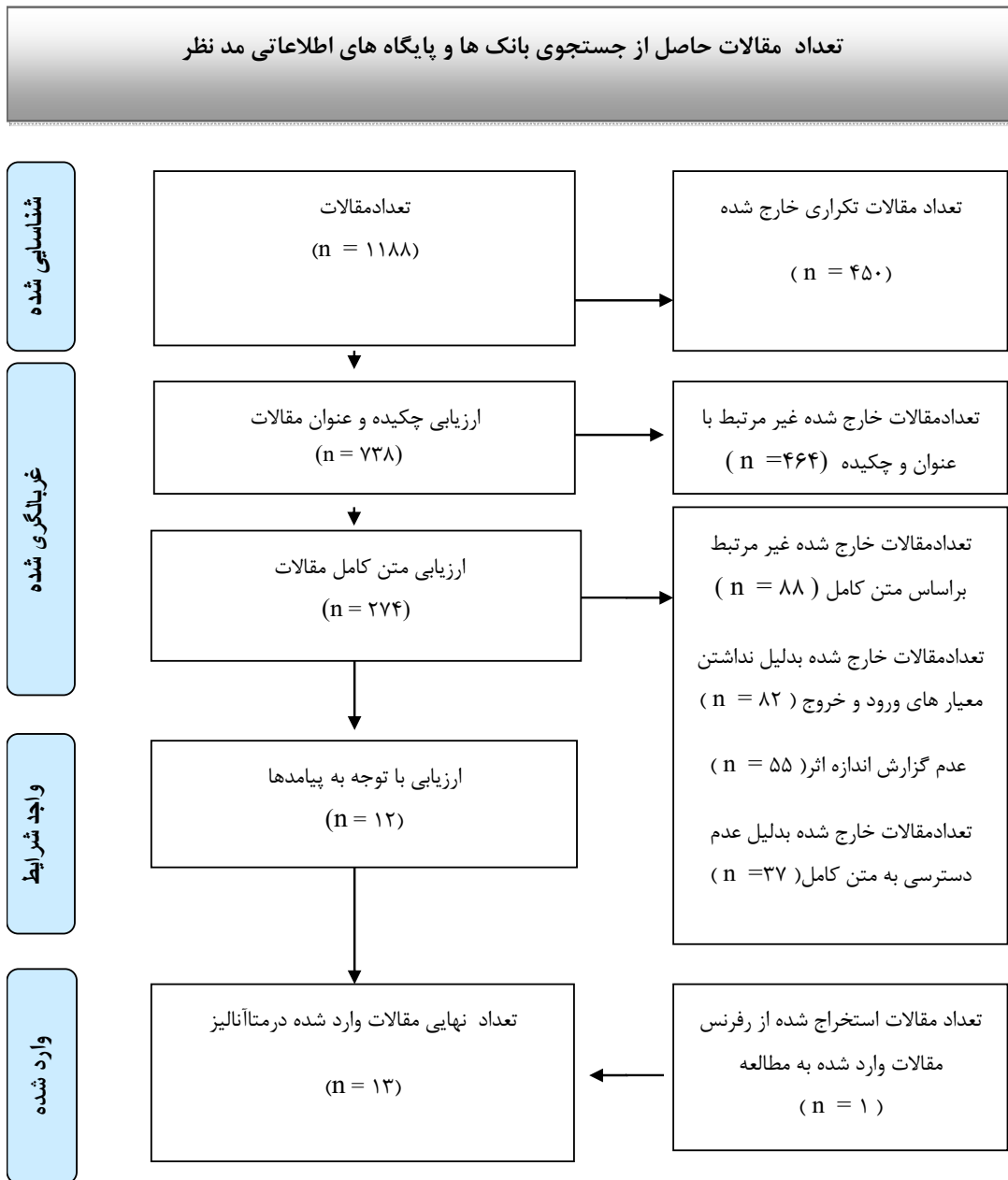
با توجه به شکل شماره یک، با جست‌وجوی الکترونیکی بر اساس (Title / Abstract) در بانک‌های اطلاعاتی بر طبق کلمات مترادف در MeSH پابمد، تعداد ۱۱۸۸ مقاله بازیابی شد. با حذف مقالات تکراری، ۷۳۸ مقاله در نرم‌افزار رفرنس‌دهی باقی ماند. با بررسی دقیق عناوین مقالات و صرف‌نظر از عناوین غیرمرتبط، ۲۷۴ مقاله مرتبط باقی ماند. همچنین ۳۷ مطالعه به دلیل نبود دسترسی به متن کامل، ۵۵ مطالعه به دلیل نبود گزارش اندازه اثر و امکان‌پذیر نبودن محاسبه آن، ۸۸ مقاله به دلیل ارتباط نداشتن متن کامل مقالات با هدف این مطالعه و ۸۲ مقاله به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود در نظر گرفته نشدند و نهایتاً تعداد ۱۲ مقاله برای تحلیل آماری باقی ماند.

پس از بررسی دستی رفرنس مطالعات باقی‌مانده، ۱ مقاله بازیابی و به مجموع مقالات اضافه شد و در نهایت ۱۳ مطالعه وارد متاآنالیز شد (شکل شماره ۱).

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

به‌طور کلی سیزده مقاله در این مطالعه مروری

1. Medical Subject Heading



شکل ۱: فلوجارت مطالعات وارد شده در متاآنالیز جهت بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان ریه

مطالعات به ترتیب حذف و اندازه اثر نهایی در عدم حضور هریک از مطالعات برآورد می‌گردد تا پایداری و اعتبار نتایج متاآنالیز مورد ارزیابی قرار گیرد. پس از اجرای این روش، مشخص شد که نسبت شانس برآورد شده، به‌طور کلی تحت تأثیر نتایج هیچ‌کدام از مطالعات وارد شده به متاآنالیز قرار ندارد (شکل شماره ۴ و جدول شماره ۳).

قابل توجهی از ناهمگنی مشاهده نشد ($p\text{-value} > 0.10$).

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

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات وارد شده در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه

نویسنده اول	سال	جنسیت	کشور	حجم نمونه	میانگین سن (سال)	نوع مطالعه	نوع مواجهه	نوع نمونه	نسبت شانس فاصله اطمینان (۹۵٪)	نمره ارزیابی کیفیت مطالعه
Brown L (۳۶)	۱۹۸۴	مرد	آمریکا	۱۵۶	۵۴/۵	مورد - شاهدی	محیطی	خاک	۲/۰۰ (۰/۹۰-۴/۶۰)	۷
Sorahan T (۳۵)	۱۹۹۵	مرد	انگلستان و ولز	۱۹	۶۴/۵	کوهورت	شغلی	دوز مواجهه در شغل	۰/۸۱ (۰/۴۳-۱/۵۲)	۶
Järup L (۳۴)	۱۹۹۸	مرد/زن	سوئد	۱۵	<۸۰	کوهورت	شغلی	دوز مواجهه در شغل	۰/۳۲ (۰/۱۳-۰/۸۰)	۷
Martin J-C (۳۳)	۲۰۰۰	مرد	فرانسه	۳۲۹	۴۹/۹	مورد - شاهدی تودرتو	شغلی	دوز مواجهه در شغل	۱/۲۲ (۰/۹۳-۱/۵۹)	۶
Sorahan T (۳۲)	۲۰۰۴	مرد	انگلستان	۱۴۱	۴۹	کوهورت	شغلی	دوز مواجهه در شغل	۱/۲۲ (۰/۷۳-۲/۰۶)	۷
Nawrot T (۳۱)	۲۰۰۶	مرد/زن	بلژیک	۱۹	۴۶/۲	کوهورت	محیطی	ادار	۳/۵۸ (۱/۰۰-۱۲/۷۶)	۹
Beveridge R (۳۰)	۲۰۱۰	مرد/زن	کانادا	۳۵۸۸	۵۳/۷۵	مورد - شاهدی	شغلی	دوز مواجهه در شغل	۱/۳۸ (۰/۹۴-۲/۰۲)	۹
Olsson AC (۲۹)	۲۰۱۱	زن	اروپای مرکزی و شرقی (جمهوری چک، مجارستان، لهستان رومانی، فدراسیون روسیه اسلواکی)	۱۵	۶۰	مورد - شاهدی	شغلی	-----	۲/۱۷ (۰/۶۳-۷/۴۴)	۹
Olsson AC (۲۹)	۲۰۱۱	مرد	اروپای مرکزی و شرقی (جمهوری چک، مجارستان، لهستان رومانی، فدراسیون روسیه اسلواکی)	۱۸۱	۶۰	مورد - شاهدی	شغلی	-----	۱/۴۸ (۱/۰۴-۲/۱۰)	۹
't Mannetje A (۲۸)	۲۰۱۱	مرد/زن	اروپای مرکزی شرقی و بریتانیا	۵۹۵۶	۴۵	مورد - شاهدی	شغلی	-----	۱/۱۶ (۰/۷۷-۱/۷۵)	۹
Sawada N (۲۷)	۲۰۱۲	زن	ژاپن	۲۳۱	۵۶/۵	کوهورت	رژیم غذایی	مواد غذایی حاوی کادمیم	۱/۰۵ (۰/۷۸-۱/۴۲)	۹
Sawada N (۲۷)	۲۰۱۲	مرد	ژاپن	۵۹۲	۵۶/۵	کوهورت	رژیم غذایی	مواد غذایی حاوی کادمیم	۰/۸۸ (۰/۷۳-۱/۰۶)	۹
Jasim AA (۲۶)	۲۰۲۰	مرد/زن	عراق	۴۰۶	۶۴/۵	مورد - شاهدی	استعمال دخانیات	-----	۵/۷۶ (۱/۲۶-۲۶/۳۲)	۵
Lener MR (۲۵)	۲۰۲۱	مرد/زن	لهستان	۴۱۰	۶۳	مورد - شاهدی	شغلی - استعمال دخانیات	خون	۲/۸۸ (۱/۸۸-۴/۴۱)	۸
Pietrzak S (۲۴)	۲۰۲۱	مرد/زن	لهستان	۳۳۶	۶۳/۷۱	کوهورت	محیطی	خون	۱/۴۴ (۱/۱۳-۱/۸۴)	۷

تحلیل زیرگروه‌ها

برابر با (p-value = ۰/۳۷۹)؛ $2/60 - 0/70$ CI ۹۵٪ است.

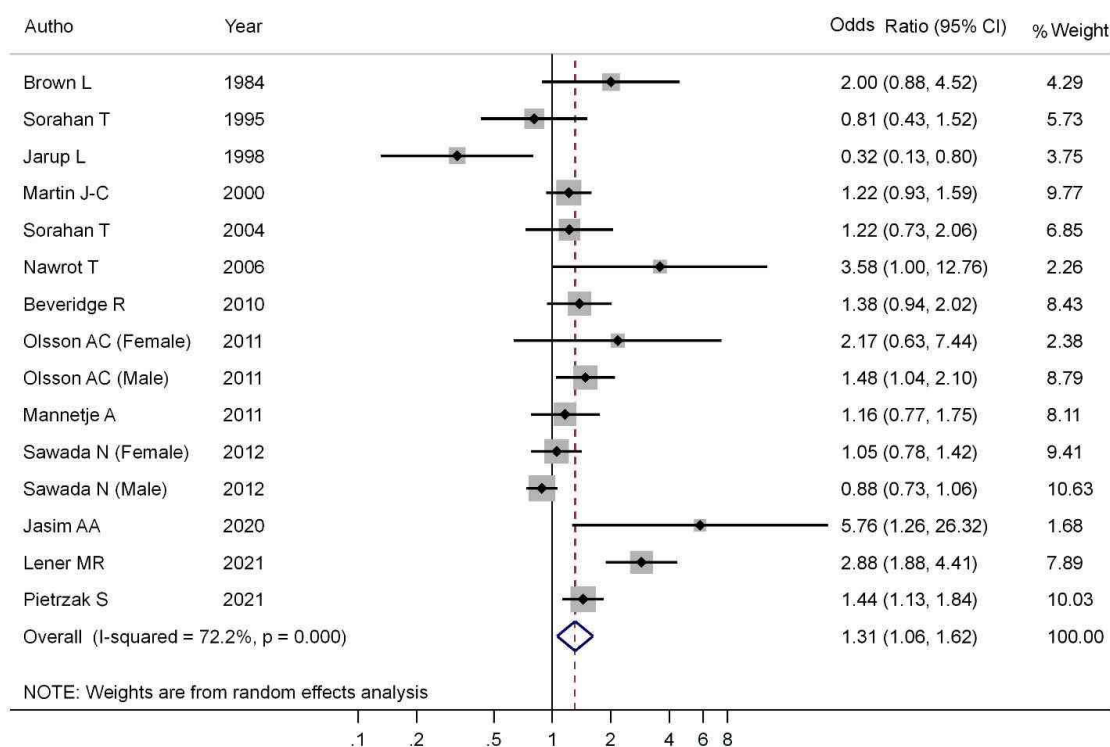
همچنین نسبت شانس در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه در مطالعات هم‌گروهی برابر با (p-value = ۰/۸۱۳)؛ $1/38 - 0/77$ CI ۹۵٪ و در مطالعات مورد-شاهدی برابر با (p-value = ۰/۰۰۱)؛ $2/11 - 0/23$ CI ۹۵٪ است.

نتایج تجزیه و تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس وضعیت استعمال دخانیات، میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه و نوع مطالعه همراه I^2 در جدول زیر قابل مشاهده است (جدول شماره ۴).

در این مطالعه مشاهده شد که نسبت شانس رخداد سرطان ریه نسبت به گروه پایه در مطالعاتی که متغیر استعمال دخانیات تطبیق داده شده است، برابر با (p-value = ۰/۰۳)؛ $1/75 - 0/03$ CI ۹۵٪، در مطالعاتی که متغیر استعمال دخانیات را در نظر نگرفته‌اند برابر (p-value = ۰/۳۲۱)؛ $1/78 - 0/82$ CI ۹۵٪، در مطالعاتی که میانگین سن افراد مطالعه کمتر از ۶۰ سال بوده برابر با (p-value = ۰/۰۲۹)؛ $2/44 - 0/10$ CI ۹۵٪ و در مطالعاتی که میانگین سن افراد بالای ۶۰ سال می‌باشد

جدول ۲: لیست متغیرهای تطبیق شده در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه در هر یک از مطالعات وارد شده به تحلیل متآنالیز

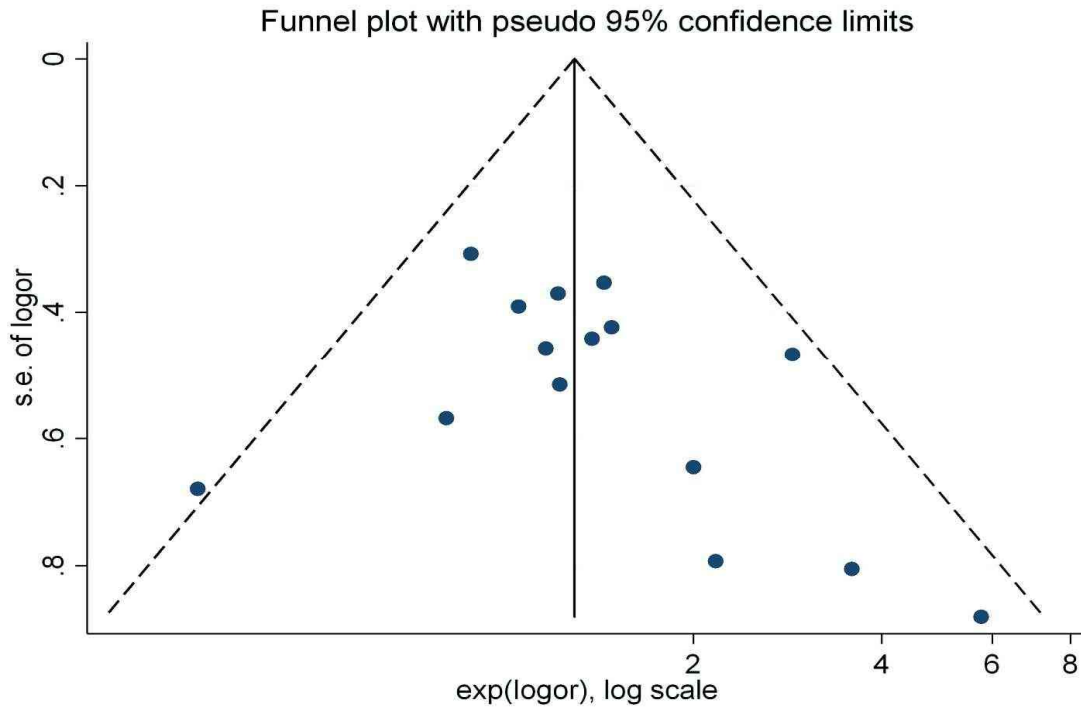
شماره	نویسنده اول	سال	متغیر تطبیق داده شده
۱	Brown L (۳۶)	۱۹۸۴	وضعیت استعمال دخانیات و اشتغال در کارخانه فولاد یا روی
۲	Sorahan T (۳۵)	۱۹۹۵	سن، سال شروع کار در کارخانه آلیاژ، مدت زمان اشتغال در کارخانه
۳	Järup L (۳۴)	۱۹۹۸	سن و استعمال دخانیات
۴	Martin J-C (۳۳)	۲۰۰۰	وضعیت اجتماعی - اقتصادی و قرار گرفتن در معرض آزبست
۵	Sorahan T (۳۲)	۲۰۰۴	سن و دوره سرطان
۶	Nawrot T (۳۱)	۲۰۰۶	سن، جنسیت، وضعیت استعمال دخانیات
۷	Beveridge R (۳۰)	۲۰۱۰	سن، وضعیت پاسخ دهندگان، تحصیلات، متغیرهای شغلی، وضعیت استعمال دخانیات
۸	Olsson AC (۲۹)	۲۰۱۱	سن، مرکز مراجعه، بسته های تنباکو، مدت زمان ترک سیگار
۹	t Mannetje A (۲۸)	۲۰۱۱	سن، مرکز مراجعه، جنسیت، مصرف تنباکو، طبقه بندی متغیرهایی مانند قرار گرفتن در معرض تجمعی آزبست، سیلیس، چوب، گردوغبار، دوده های جوشکاری، نیکل، کروم و آرسنیک، مدل های weldin برای سن
۱۰	Sawada N (۲۷)	۲۰۱۲	سن، منطقه، شاخص توده بدن، وضعیت استعمال دخانیات، مصرف الکل، فعالیت بدنی در اوقات فراغت، مصرف گوشت، سویا، سبزی و میوه، وضعیت یانسگی و استفاده از هورمون های زنانه برونزا.
۱۱	Sawada N (۲۷)	۲۰۱۲	سن، منطقه، شاخص توده بدن، وضعیت استعمال دخانیات، مصرف الکل، فعالیت بدنی در اوقات فراغت، مصرف گوشت، سویا، سبزی و میوه.
۱۲	Jasim AA (۲۶)	۲۰۲۰	سن و جنسیت
۱۳	Lener MR (۲۵)	۲۰۲۱	سن، جنسیت، وضعیت استعمال دخانیات
۱۴	Pietrzak S (۲۴)	۲۰۲۱	سن، جنسیت، مرحله سرطان، رادیوتراپی، شیمی درمانی و وضعیت استعمال دخانیات



شکل ۲: نمودار انباشت ارتباط بین کادمیم و خطر رخداد سرطان ریه

برای دستیابی به یک نتیجه گیری کلی و منطقی که نتایج تمام مطالعات موجود را به صورت کلی خلاصه کند، به مطالعه ای نظام مند و متآنالیز نیاز است؛ بنابراین هدف

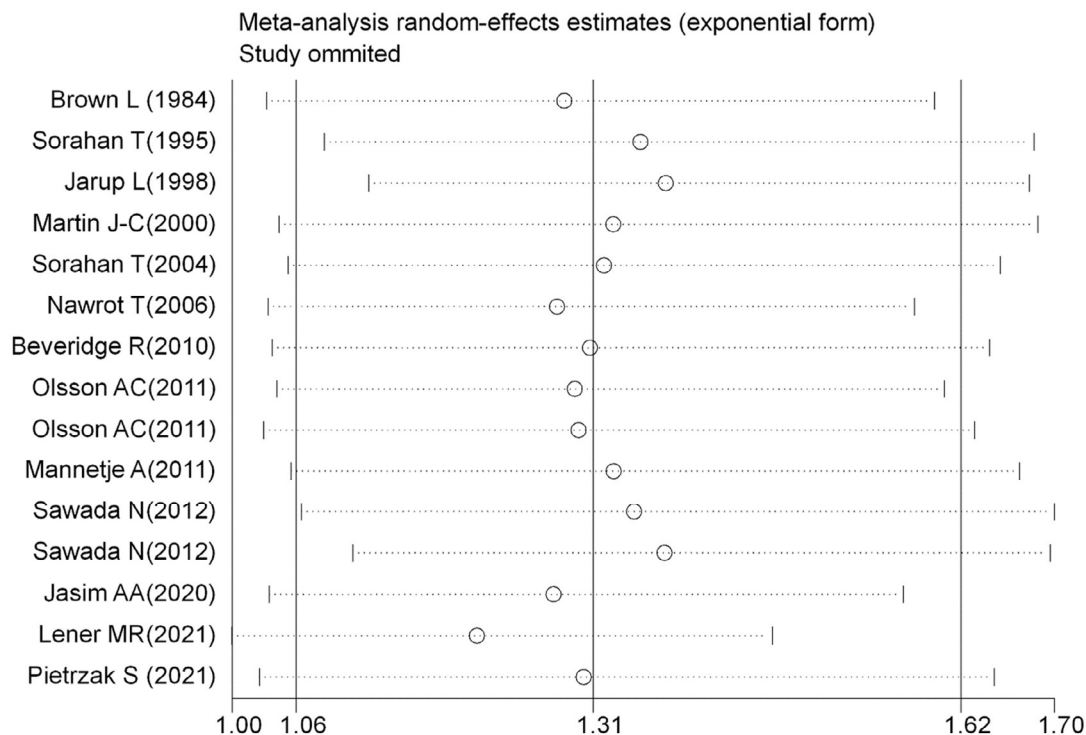
مطالعاتی که ارتباط بین کادمیم و رخداد سرطان ریه را ارزیابی کردند، نتایج متناقضی را گزارش کرده اند.



شکل ۳: ارزیابی تورش انتشار در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه

جدول ۳: مقدار نسبت شانس در آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان ریه

نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سال	نویسنده اول
۱/۲۸(۱/۰۳-۱/۵۹)	۱۹۸۴	Brown L (۳۶)
۱/۳۲(۱/۰۵-۱/۶۶)	۱۹۹۵	Sorahan T(۳۵)
۱/۳۴(۱/۰۹-۱/۶۵)	۱۹۹۸	Järup L(۳۴)
۱/۲۹(۱/۰۱-۱/۶۶)	۲۰۰۰	Martin J-C(۳۳)
۱/۲۹(۱/۰۲-۱/۶۲)	۲۰۰۴	Sorahan T(۳۲)
۱/۲۵(۱/۰۰-۱/۵۵)	۲۰۰۶	Nawrot T(۳۱)
۱/۲۷(۱/۰۰-۱/۶۱)	۲۰۱۰	Beveridge R(۳۰)
۱/۲۶(۱/۰۱-۱/۵۸)	۲۰۱۱	Olsson AC(۲۹)
۱/۲۶(۱/۰۰-۱/۶۰)	۲۰۱۱	Olsson AC(۲۹)
۱/۳۰(۱/۰۲-۱/۶۴)	۲۰۱۱	Mannetje A (۲۸)
۱/۳۱(۱/۰۳-۱/۶۷)	۲۰۱۲	Sawada N(۲۷)
۱/۳۴(۱/۰۷-۱/۶۷)	۲۰۱۲	Sawada N(۲۷)
۱/۲۵(۱/۰۰-۱/۵۵)	۲۰۲۰	Jasim AA(۲۶)
۱/۱۸(۰/۹۸-۱/۴۳)	۲۰۲۱	Lener MR(۲۵)
۱/۲۷(۰/۹۹-۱/۶۲)	۲۰۲۱	Pietrzak S (۲۴)
۱/۳۱(۱/۰۶-۱/۶۲)		کل



شکل ۴: آنالیز حساسیت ارتباط بین مواجهه با کادمیم و رخداد سرطان ریه

جدول ۴: تحلیل زیر گروه ها در بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و خطر رخداد سرطان ریه

p-value	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	I ²	تعداد مطالعات	خصوصیات مطالعات	تطبیق وضعیت استعمال سیگار در مطالعه
۰/۰۳	۱/۳۴(۱/۰۳-۱/۷۵)	٪۷۷/۷	۱۰	بله	تطبیق وضعیت استعمال سیگار در مطالعه
۰/۳۲۱	۱/۲۱(۰/۸۲-۱/۷۸)	٪۴۶/۷	۴	خیر	تطبیق وضعیت استعمال سیگار در مطالعه
۰/۰۲۹	۱/۲۲(۱/۱۰-۲/۴۴)	٪۴۶/۶	۱۰	۶۰ سال و کمتر	سن
۰/۳۷۹	۱/۳۴(۰/۷۰-۲/۶۰)	٪۸۵/۱	۵	۶۱ سال و بیشتر	سن
۰/۸۱۳	۱/۰۲(۰/۷۷-۱/۳۸)	٪۷۱/۳	۷	همگروهی	نوع مطالعه
۰/۰۰۱	۱/۶۲(۱/۲۳-۲/۱۱)	٪۵۸/۴	۸	مورد-شاهدی	نوع مطالعه

با تحلیل زیر گروه‌ها و آنالیز متغیرهای مختلف، نتایج روشن‌تری به دست آمد. همان‌طور که می‌دانیم یکی از دلایل ایجاد سرطان ریه استعمال دخانیات می‌باشد. با در نظرگیری و پیگیری این متغیر در مطالعات وارد شده به پژوهش، مطالعاتی که استعمال دخانیات را تطبیق داده بودند نسبت شانس (۱/۷۵ - ۱/۰۳) و در مطالعاتی که متغیر استعمال دخانیات را در نظر نگرفته‌اند نسبت شانس (۱/۷۸ - ۰/۸۲) به دست آمد، که نشان می‌دهد با کنترل نقش استعمال دخانیات، نسبت شانس

ما در این مطالعه این است که نتیجه‌گیری جامعی از مطالعاتی به دست آوریم که به بررسی ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه پرداخته‌اند. در این پژوهش نسبت شانس ارتباط بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه نسبت به گروه پایه، در افراد مواجهه یافته/مواجهه با دوز بالاتر از سطح پایه، برابر با (۱/۶۲ - ۱/۰۶) است که نشان می‌دهد بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد.

ارتباط بین کادمیوم و سرطان ریه افزایش می‌یابد.

سرطان ریه علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۳۷). عوامل خطر رفتاری، محیطی و ژنتیکی از جمله فاکتورهای شناخته شده در رخدادهای سرطان ریه می‌باشند (۱۳). کادمیم فلزی انتقالی غیرضروری و سمی است که مواجهه با آن برای سلامتی انسان می‌تواند خطرناک باشد. انسان از طریق محیطی و شغلی در معرض مواجهه با این عنصر قرار می‌گیرد و به‌طور تقریبی ۳ تا ۱۰ درصد از کادمیم وارد شده به بدن انسان از طریق سیستم گوارشی و ۵۰ درصد از طریق مسیر استنشاقی جذب می‌شود. پس از جذب کادمیم، این عنصر به‌سرعت توسط جریان خون به اندام‌های مختلف بدن منتقل می‌شود. ذخیره و تجمع کادمیم در اندام‌های مختلف به‌دلیل ترکیب با پروتئین کوچک متالوتیونین تسهیل می‌یابد. کادمیم در بافت‌های کبد، کلیه، بیضه، طحال، قلب، ریه‌ها، تیموس، غدد بزاقی، اپیدیدیم و پروستات ذخیره می‌شود. البته به‌دلیل حضور بیشتر متالوتیونین‌ها در کبد و کلیه، ۵۰ درصد کادمیم راه‌یافته به بدن در کبد و کلیه‌ها تجمع می‌یابد (۳۸).

کادمیم در بافت زنده بر تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز و سایر فعالیت‌های سلولی تأثیر می‌گذارد. کادمیم به‌دلیل اینکه تحت شرایط فیزیولوژیکی الکترون نمی‌پذیرد یا اهدا نمی‌کند، واکنش‌های نوع فنتون را کاتالیز نمی‌کند و ژنوتوکسیک ضعیفی دارد. از این‌رو، کادمیم در مکانیسم‌های غیرمستقیم سرطان‌زایی نقش دارد. مکانیسم‌های اصلی القای ژن توسط کادمیم و مهار فرایندهای ترمیم DNA نشان‌دهنده افزایش سمیت ژنتیکی است که به‌تدریج به‌سمت تومورزایی در بافت‌ها پیش می‌رود (۳۹).

با مرور نتایج مقالاتی که ارتباط سرطان ریه در مواجهه با کادمیم را ارزیابی کردند، متوجه یک سری تناقضاتی در بین نتایج مطالعات می‌شویم. به‌طور مثال، ارتباط بین کادمیم و سرطان ریه در مطالعه انجام شده توسط Brown و همکاران مورد بحث قرار گرفته است. در این مطالعه با بررسی نقش آلاینده‌های محیطی در رخدادهای سرطان ریه

در قالب مطالعه‌ای مورد-شاهدی به این نتیجه رسیدند که نسبت به گروه شاهد، شانس ابتلا به سرطان ریه در کسانی که در مواجهه با کادمیم هستند، برابر با (۴/۶۰-۰/۹) ۲ می‌باشد. به‌عبارت دیگر، مواجهه با کادمیم شانس ابتلا به سرطان ریه را دوبرابر افزایش می‌دهد (۳۶).

Pietrzak S و همکاران در سال ۲۰۲۱ نیز در مطالعه کوهورت خود با عنوان «تأثیر سطوح آرسنیک، کادمیم، جیوه و سرب بر بقای کلی در سرطان ریه»، با در نظرگیری مواجهه محیطی افراد با کادمیم و بررسی نمونه خون افراد نسبت خطر (۱/۸۴-۱/۱۳) ۱/۴۴ را به‌دست آوردند که این مطالعه نیز نشان می‌دهد ارتباط کادمیم با سرطان ریه معنی‌دار می‌باشد و کادمیم یکی از عوامل ایجاد سرطان ریه می‌باشد (۲۴).

با این‌وجود، در برخی از مطالعات ارتباط معکوسی بین مواجهه با کادمیم و ابتلا به سرطان ریه مشاهده شده است. به‌عنوان مثال، در مطالعه Järup L و همکاران که به‌صورت مطالعه کوهورت انجام شده است، مشاهده شد مواجهه شغلی با کادمیم تأثیر پیشگیری‌کننده در برابر ابتلا به سرطان ریه دارد و در این مطالعه خطر نسبی برآورد شده برابر با (۰/۸۰-۰/۱۳) ۰/۳۲ می‌باشد (۳۴).

این قبیل از تناقضاتی که در بین نتایج مطالعات مرتبط مشاهده می‌شود، می‌تواند تحت‌تأثیر عواملی مانند میزان مواجهه گروه مورد مطالعه، حجم نمونه، متغیرهای تطبیق‌یافته در هر مطالعه، روش آنالیز نمونه و مقدار حساسیت آنالیز نمونه باشد. یک مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز می‌تواند این شکاف علمی را برطرف نموده و باعث سهولت دسترسی افراد به نتیجه‌ای کلی و منطقی از مقالات شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه مروری نظام‌مند و متآنالیز، می‌توان بیان کرد کادمیم در رخدادهای سرطان ریه نقش دارد، به‌طوری‌که مواجهه با کادمیم منجر به افزایش ۳۱ درصدی شانس ابتلا به سرطان ریه می‌شود و این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار است. برای حصول نتایج قطعی و منطقی‌تر در بررسی ارتباط بین کادمیم و

، دانشجوی رشته مهندسی بهداشت محیط دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد و تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد قرار گرفته است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی مرتبط با پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد، دانشجوی مهندسی بهداشت محیط دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد رهگیری ۶۳۵۹ و کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1401.114 مصوب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد استخراج و منتشر شده است.

رخداد سرطان ریه، امید است مطالعاتی قوی از نظر علمی مانند مطالعه کوهورت با حجم نمونه مناسب این ارتباط را بررسی کنند تا با نتایجی نزدیک به واقعیت بتوانیم در سیاست‌های بهداشتی مؤثر واقع شویم. با این وجود، نتایج این مطالعه می‌تواند در راستای برقراری مجموعه قوانین شغلی جهت جلوگیری و یا کاهش مواجهه با کادمیم در محیط‌های شغلی و صنعتی و طراحی و سیاست‌گذاری در سیستم‌های بهداشتی و درمانی بسیار مفید و کاربردی باشد.

منابع مالی

این مقاله حاصل از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد

REFERENCES

1. ATSDR. National Priorities List from the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Available online: https://www.atsdr.cdc.gov/spl/resources/2015_atsdr_substance_priority_list.html. 2020.
2. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem*. 2000;79(1-4):241-4.
3. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles M-A, et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother-child cohort study. *Reprod Toxicol*. 2012;34(4):622-7.
4. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):182-90.
5. Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL. Biomonitoring equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd)(CAS No. 7440-43-9). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(3):S49-S56.
6. Sieber WK, Stayner LT, Malkin R, Petersen MR, Mendell MJ, Wallingford KM, et al. The National Institute for Occupational Safety and Health indoor environmental evaluation experience. Part Three: Associations between environmental factors and self-reported health conditions. *Appl Occup Environ Hyg*. 1996;11(12):1387-92.
7. Hartwig A. Cadmium and cancer. *Met Ions Life Sci*. 2013;11:491-507.
8. Choi E, Lee S, Nhung BC, Suh M, Park B, Jun JK, et al. Cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of cancer management outcomes in Organization for Economic Cooperation and Development countries. *Epidemiol Health*. 2017;39.
9. Huerta TR, Walker DM, Ford EW. Cancer center website rankings in the USA: expanding benchmarks and standards for effective public outreach and education. *J Cancer Educ*. 2017;32(2):364-73.
10. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. 2018;65(12):e27397.
11. Rezapour A, Nargesi S, Mezginjad F, Kemmak Ar, Bagherzadeh R. The Economic Burden of Cancer in Iran during 1995-2019: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2021.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN

- estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
14. Kagimoto A, Mimura T, Kamigaichi A, Yamashita Y. Prognosis of resected non-small cell lung cancer with pleural plaques on intrathoracic findings. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1-11.
 15. Falk S, Williams C. Chapter 1: Lung Cancer—the facts. Oxford University Press Oxford; New York; 2010. p. 3-4.
 16. Zhong L, Goldberg MS, Parent M-É, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;27(1):3-18.
 17. Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. *Thorac Cancer.* 2019;10(1):3-7.
 18. Kim SY, Kim KN, Kim DW, Kang MS. Reporting quality analysis of randomized controlled trials in journal of neurosurgical anesthesia: A methodological assessment. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021;33(2):154-60.
 19. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):991-1000.
 20. Hendarto A, Yosia M, Sastroasmoro S. Quality analysis of randomized controlled trials reporting in the field of pediatrics by Indonesian researchers. *J Evid Based Med.* 2019;12(2):105-12.
 21. Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):1-5.
 22. 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. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663-94.
 23. 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. *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
 24. Pietrzak S, Wójcik J, Baszuk P, Marciniak W, Wojtyś M, Dębniak T, et al. Influence of the levels of arsenic, cadmium, mercury and lead on overall survival in lung cancer. *Biomolecules.* 2021;11(8):1160.
 25. Lener MR, Reszka E, Marciniak W, Lesicka M, Baszuk P, Jabłońska E, et al. Blood cadmium levels as a marker for early lung cancer detection. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;64:126682.
 26. Jasim AA, Bahir BH. Assessment of risk factors of lung cancer patients in babylon governorate, Iraq. *Med Leg Updat.* 2020;20(3):1154-8.
 27. 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.
 28. t Mannetje A, Bencko V, Brennan P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Occupational exposure to metal compounds and lung cancer. Results from a multi-center case-control study in Central/Eastern Europe and UK. *Cancer Causes Control.* 2011;22(12):1669-80.
 29. Olsson AC, Gustavsson P, Zaridze D, Mukeriya A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer risk attributable to occupational exposures in a multicenter case-control study in central and Eastern Europe. *J Occup Environ Med.* 2011; 53(11):1262-7.
 30. Beveridge R, Pintos J, Parent ME, Asselin J, Siemiatycki J. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Ind Med.* 2010;53(5):476-85.
 31. Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2006;7(2):119-26.
 32. Sorahan T, Esmen N. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947–2000. *Occup Environ Med.* 2004;61(2):108-16.
 33. Martin J-C, Imbernon E, Goldberg M, Chevalier A, Bonenfant S. Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and gas industry: a case-control survey nested in a cohort of active employees. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):902-12.
 34. Järup L, Bellander T, Hogstedt C, Spång G. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med.* 1998;55(11):755-9.
 35. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant

- diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med.* 1995;52(12):804-12.
36. Brown L, Pottern L, Blot W. Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res.* 1984;34(2).
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
38. Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):272-9.
39. Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology.* 2003;192(2-3):95-117.