

بررسی ارتباط سرب با سرطان پستان: مرور نظام‌مند

الناز حاجی رفیعی^۱، مریم سادات خلیلی^۱، مرجان هوایی^۱، فرشته قهرمانی^۱، لیلا

علیزاده^۱، دکتر ماهرخ دولتیان^۲، دکتر گیتی ازگلی^{۳*}

۱. دانشجوی دکترای بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۳

خلاصه

مقدمه: احتمال انباشت بیشتر فلزات آلاینده محیطی به دلیل سطوح پایین‌تر آهن در بدن زنان وجود دارد. نتایج متفاوتی مبنی بر ارتباط سرب با سرطان پستان گزارش شده است، لذا جهت تجمیع دانش موجود، مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف بررسی ارتباط سرب با سرطان پستان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی (Web of Science، Scopus، Embase، PubMed و Google Scholar) و ملی (SID، Magiran، IranDoc و IranMedex) با ترکیبات مختلف کلمات کلیدی مرتبط با "سرب" (Lead) و "سرطان پستان" (Breast Cancer) به دست آمده از MESH از سال ۲۰۰۰-۲۰۲۲ مورد بررسی قرار گرفتند. انتخاب مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج و ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس نیوکاسل اوتاوا انجام شد.

یافته‌ها: از ۴۰۵۷ مقاله بررسی شده، ۱۳ مقاله کیفیت مناسب داشتند. تمامی مطالعات به زبان انگلیسی و از نوع مشاهده‌ای بودند. بر اساس اکثر مطالعات، سطح سرمی سرب با بروز سرطان پستان ارتباط نداشت، اما سطح سرب در استخوان و بافت پستان و همچنین مواجهه با سرب به عنوان آلاینده محیطی با بروز سرطان پستان در ارتباط بود.

نتیجه‌گیری: راه‌های متفاوت مواجهه با سرب، منجر به نتایج متفاوتی شده است و به طور قطعی نمی‌توان گفت مواجهه با سرب، سبب بروز سرطان پستان می‌گردد، در حالی که این ارتباط به روش اندازه‌گیری سرب نیز بستگی دارد. در این راستا انجام مطالعات طولانی مدت با اندازه‌گیری دقیق سرب محیطی و بافت‌های بدن به خصوص برای زنان با عامل خطر بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

کلمات کلیدی: آلاینده، سرب، سرطان پستان، مرور سیستماتیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر گیتی ازگلی؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: G.ozgoli@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان، عامل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان و شایع‌ترین سرطان در بین زنان سراسر جهان است؛ به طوری که در سال ۲۰۲۰، بیش از ۲/۳ میلیون مورد جدید تشخیص داده شد و ۷/۸ میلیون زن زنده با سابقه سرطان پستان در ۵ سال گذشته وجود داشته است (۱). ریسک فاکتورهایی از جمله: سن، سابقه خانوادگی سرطان، سابقه سقط، سبک زندگی، داروهای ضدبارداری و عوامل محیطی، به سرطان پستان نسبت داده شده‌اند (۲، ۳). نتایج مطالعات بر روی دوقلوها و افرادی که از کشورهای با خطر ابتلای کم به سرطان پستان به کشورهای با خطر بالای ابتلاء مهاجرت نمودند، نشان می‌دهد که عوامل غیرژنتیکی به طور قابل ملاحظه‌ای در ایجاد سرطان پستان نقش دارند (۴، ۵). فلزات سنگین مانند کادمیوم، کبالت، کروم، مس و سرب، از آلاینده‌های عمده محیطی هستند و به علت تجمع و ماندگاری طولانی آنها در محیط، می‌توانند تهدیدی جدی برای سلامتی باشند (۶). نیمه‌عمر بیولوژیکی طولانی این فلزات منجر به تجمع زیستی در طول عمر می‌شود؛ به طوری که افراد مسن، بار بالاتری از این فلزات را در بدن خود دارند (۷، ۸). همچنین زنان به دلیل سطوح پایین‌تر آهن، مستعد سطوح بالاتر سربی فلزات هستند که می‌توانند در بافت پستان انباشته شوند (۷، ۹). نگرانی‌هایی در مورد اثرات بهداشتی قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های محیطی و بروز سرطان در سراسر جهان وجود دارد (۸). فلزات سنگین، دارای خواص استروژنی هستند و علاوه بر اثرات مختل‌کننده غدد درون‌ریز، به عنوان مواد سرطان‌زا شناخته شده یا مشکوک طبقه‌بندی شده‌اند (۱۱-۹). جمعیت عمومی عمدتاً از طریق رژیم غذایی، آب، هوا و همچنین سیگار کشیدن، در معرض فلزات سنگین قرار می‌گیرند و شواهدی مبنی بر خطر ابتلاء به سرطان پستان و قرار گرفتن در معرض فلزات سنگین ناشی از فعالیت‌های صنعتی و کشاورزی وجود دارد (۱۰، ۱۲). سرب به عنوان یک آلاینده محیطی مطرح می‌باشد، یک فلز سمی بوده و مدت زمان طولانی در آب، گردوغبار، خاک و مواد غذایی حاوی سرب باقی می‌ماند. این فلز

سمی عمدتاً از طریق مصرف آب آشامیدنی، مواد غذایی سمی یا استنشاق گردوغبار آلوده وارد بدن شده و پس از جذب، به سرعت از طریق جریان خون به اندام‌های مختلف می‌رسد (۱۱). بر اساس مطالعات پیشین، مواجهه شغلی و سطوح بالای سرب موجود در هوا با افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان و گسترش رشد تومور همراه است (۹، ۱۵-۱۳). در حالی که نتایج مطالعات دیگر اذعان داشتند سطوح بالای سربی سرب منجر به افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان نمی‌شود (۱۶، ۱۷). با توجه به نقش‌های متفاوت سرب در بروز سرطان پستان، مطالعه مروری حاضر جهت جمع‌دانش موجود، با هدف بررسی ارتباط سرب و سرطان پستان انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر، مروری نظام‌مند بر مقالات مربوط به بررسی تأثیر سرب بر سرطان پستان است که روش ارائه مطالب اعم از تعیین مسئله مورد مطالعه، جمع‌آوری، تحلیل و تفسیر یافته‌ها بر اساس دستورالعمل گزارش‌دهی مطالعات سیستماتیک (PRISMA)^۱ انجام گرفت (۱۸). مقالات مورد استفاده در این مطالعه، حاصل جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی (Embase، Web of Science، Scopus، Google Scholar و PubMed) و پایگاه‌های اطلاعاتی ملی (Magiran، Irandoc، SID و IranMedex) است. در جستجوی مقالات، کلمات کلیدی مرتبط با "سرب" و "سرطان پستان" با استفاده از کلمات کلیدی (EMTREE، MESH) و ترکیب مناسب آن‌ها با عملگرهای "AND" و "OR" در پایگاه‌های اطلاعاتی مذکور انجام شد. راهبردهای جستجو در پایگاه PubMed در جدول ۱ آمده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل: مقالات منتشر شده از سال ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۲۲، مقالات فارسی و انگلیسی که در مجلات علمی داخلی و خارجی منتشر شدند، مقالاتی که به بررسی ارتباط سرب با سرطان پستان پرداخته بودند و تمام مطالعات مشاهده‌ای از جمله

¹ Preferred reporting items for systematic review and meta- analysis

سوم برطرف گردید. برای استخراج اطلاعات، دو نویسنده به‌طور جداگانه به بررسی قابل قبول بودن مقالات بر اساس اهداف مطالعه پرداختند. کیفیت‌سنجی مقالات با استفاده از مقیاس نیوکاسل اوتاوا مطالعات غیرتصادفی (نسخه مقیاس کوهورت نیوکاسل اوتاوا و نسخه تعدیل شده آن برای مطالعات مقطعی) ارزیابی شد (۱۹، ۲۰). بر اساس مقیاس کوهورت نیوکاسل اوتاوا، حداقل امتیاز (ستاره) صفر و حداکثر ۹ بوده و مقالات با امتیاز ۶ و بالاتر، کم‌خطر و با کیفیت خوب در نظر گرفته می‌شوند و مقالات با امتیاز کمتر از ۶، پرخطر و با کیفیت پایین در نظر گرفته می‌شوند. این مقیاس تمام مراحل مطالعه شامل انتخاب نمونه‌ها، مقایسه دو گروه و پیامدها را مورد بررسی قرار می‌دهد (۱۹). ملاحظات اخلاقی در تمام مراحل پژوهش شامل جستجو، انتخاب و اعلام نتایج مقالات و نگارش مقاله رعایت گردید.

مطالعات توصیفی، توصیفی-تحلیلی، مورد-شاهدی و هم‌گروهی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مطالعات تکراری، مطالعات مرور سیستماتیک، نامه به سردبیر، چکیده مقالات، مقالات کیفی، مقالاتی که به زبان دیگری به‌جز انگلیسی یا فارسی بودند و عدم ارتباط موضوعی مقاله بود. پس از انجام جستجو، مقالات یافت شده با استفاده از نرم‌افزار End note جمع‌بندی شده، مقالات تکراری و غیرمرتبط بر اساس معیارهای قابل قبول بودن حذف شدند. عنوان و چکیده مقالات به‌دست آمده از نظر معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفت، سپس متن کامل مقالات مطالعه گردید تا از مرتبط بودن آن‌ها اطمینان حاصل شود. برای یافتن مقالات بیشتر، منابع مقالات مرتبط نیز مورد بررسی قرار گرفت. در این مرور نظام‌مند برای جلوگیری از سوگیری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی توسط دو محقق به‌طور مستقل انجام گرفت و هر نوع اختلاف نظر بین دو محقق، از طریق گفتگو با محقق

جدول ۱- راهبردهای جستجو در پایگاه Pubmed

Number	Search terms of query
#1	((("Breast Neoplasms" [mh] OR "Breast Neoplasms" [tiab] OR "Breast Neoplasm" [tiab] OR "Breast Tumors" [tiab] OR "Breast Tumor" [tiab] OR "Breast Cancer" [tiab] OR "Mammary Cancer" [tiab] OR "Mammary Cancers" [tiab] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Neoplasm" [tiab] OR "Breast Malignant Neoplasms" [tiab] OR "Malignant Tumor of Breast" [tiab] OR "Breast Malignant Tumor" [tiab] OR "Breast Malignant Tumors" [tiab] OR "Cancer of Breast" [tiab] OR "Cancer of the Breast" [tiab] OR "Human Mammary Carcinomas" [tiab] OR "Human Mammary Carcinoma" [tiab] OR "Human Mammary Neoplasm" [tiab] OR "Human Mammary Neoplasms" [tiab] OR "Breast Carcinoma" [tiab] OR "Breast Carcinomas" [tiab] OR "Breast Carcinoma In Situ" [tiab] OR "Carcinoma Ductal Breast" [tiab] OR "Carcinoma Lobular" [tiab] OR "Inflammatory Breast Neoplasms" [tiab] OR "Triple Negative Breast Neoplasms" [tiab] OR "Unilateral Breast Neoplasms" [tiab] OR "Breast Cancer Lymphedema" [tiab] OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Neoplasms" [tiab] OR "Triple Negative Breast Neoplasms" [mh] OR "Triple Negative Breast Cancer" [tiab] OR "Triple Negative Breast Cancers" [tiab] OR "Triple Negative Breast Neoplasm" [tiab] OR "Breast Neoplasm Triple Negative" [tiab] OR "Breast Neoplasms Triple Negative" [tiab] OR "Triple Negative Breast Neoplasm" [tiab] OR "Triple-Negative Breast Neoplasms" [tiab] OR "Inflammatory Breast Neoplasms" [mh] OR "Breast Neoplasm Inflammatory" [tiab] OR "Breast Neoplasms Inflammatory" [tiab] OR "Inflammatory Breast Neoplasm" [tiab] OR "Neoplasms Inflammatory Breast" [tiab] OR "Inflammatory Breast Cancer" [tiab] OR "Inflammatory Breast Carcinoma" [tiab] OR "Breast Carcinomas Inflammatory" [tiab] OR "Inflammatory Breast Cancers" [tiab] OR "Unilateral Breast Neoplasms" [mh] OR "Breast Neoplasm Unilateral" [tiab] OR "Unilateral Breast Cancer" [tiab] OR "Unilateral Breast Cancers" [tiab] OR "Right Sided Breast Neoplasms" [tiab] OR "Breast Neoplasm Right Sided" [tiab] OR "Right Sided Breast Neoplasms" [tiab] OR "Right Sided Breast Neoplasm" [tiab] OR "Breast Cancers Right Sided" [tiab] OR "Right Sided Breast Cancer" [tiab] OR "Right Sided Breast Neoplasm" [tiab] OR "Left Sided Breast Neoplasm" [tiab] OR "Left Sided Breast Cancer" [tiab] OR "Left Sided Breast Cancers" [tiab] OR "Left Sided Breast Neoplasms" [tiab] OR "Breast Cancer Lymphedema" [mh] OR "Breast Cancer Lymphedemas" [tiab] OR "Lymphedema

	Breast Cancer "[tiab] OR" Breast Cancer Treatment "[tiab] OR "Related Lymphedema "[tiab] OR" Breast Cancer Related Arm Lymphedema "[tiab] OR" Breast Cancer Related Lymphedema "[tiab] OR "Postmastectomy Lymphedema "[tiab] OR" Postmastectomy Lymphedemas "[tiab] OR" Post mastectomy Lymphedema "[tiab] OR "Breast Carcinoma In Situ" [mh] OR "Lobular Carcinoma In Situ "[tiab] OR" LCIS Lobular Carcinoma In Situ "[tiab] "Carcinoma Ductal Breast" [mh] OR "Invasive Ductal Carcinoma Breast "[tiab] OR" Carcinoma Infiltrating Duct "[tiab] OR "Carcinomas Infiltrating Duct "[tiab] OR " Carcinoma Mammary Ductal "[tiab] OR "Mammary Ductal Carcinomas "[tiab] OR" Mammary Ductal Carcinoma "[tiab] OR "Lobular Carcinoma "[tiab] OR " Lobular Carcinomas"[tiab])
#2	(Lead [mh] OR "Metals, Heavy"[mh] OR "Inorganic Chemicals" [mh] OR "Heavy Metals" [tiab] OR "Heavy Metal" [tiab] OR Lead [tiab] OR "Metals Heavy" [tiab] OR "Inorganic Chemicals" [tiab]) NOT (Actinium OR Americium OR Antimony OR Barium OR Berkelium OR Bismuth OR Californium OR Cesium OR Chromium OR Cobalt OR Copper OR Curium OR Einsteinium OR Fermium OR Francium OR Gallium OR Germanium Gold OR Hafnium OR Indium OR Iridium OR Iron OR Lawrencium OR Manganese OR Molybdenum OR Neptunium OR Nickel OR Niobium OR Nobelium OR Osmium OR Palladium OR Platinum OR Plutonium OR Protactinium OR Radium OR Rhenium OR Rhodium OR Rubidium OR Ruthenium OR Silver OR Strontium OR Tantalum OR Technetium OR Thallium OR Thorium OR Tin OR Tungsten OR Uranium OR Vanadium OR Zinc OR Zirconium))
#3	(#1) AND (#2)

یافته‌ها

در این مطالعه بعد از بررسی ۴۰۵۷ مطالعه غیر تکراری، در نهایت ۱۳ مقاله مناسب تشخیص داده شد و نتایج آنها مورد بررسی و استخراج قرار گرفت. روند ورود مقالات به مطالعه در نمودار ۱ نشان داده شده است. سال انتشار مقالات از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۲ و تمام مقالات به دست آمده از نوع مشاهده‌ای و به زبان انگلیسی بودند. مقالات وارد شده به مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. مطالعات در کشورهای ایالات متحده آمریکا، عراق، ترکیه، هند، نیجریه، اوکراین و ایران انجام شده بود که نشانگر تنوع فرهنگی و اجتماعی مطالعات می‌باشد. در این مطالعات به مقایسه سطح سرمی سرب در گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان با افراد سالم، مواجهه شغلی با سرب و ارتباط آن با بروز سرطان پستان، تغییرات بافت پستان در صورت مواجهه با سرب به عنوان یک آلاینده محیطی و افزایش تجمع سرب در تومور پستان و تغییرات بیان ژن‌های مختلف از جمله HER2 و کاهش بیان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون اشاره شده که در ادامه در دو زیرطبقه و همچنین در جدول ۲ به آنها پرداخته شده است.

اندازه‌گیری سرب در بافت‌های بدن و سرطان

پستان:

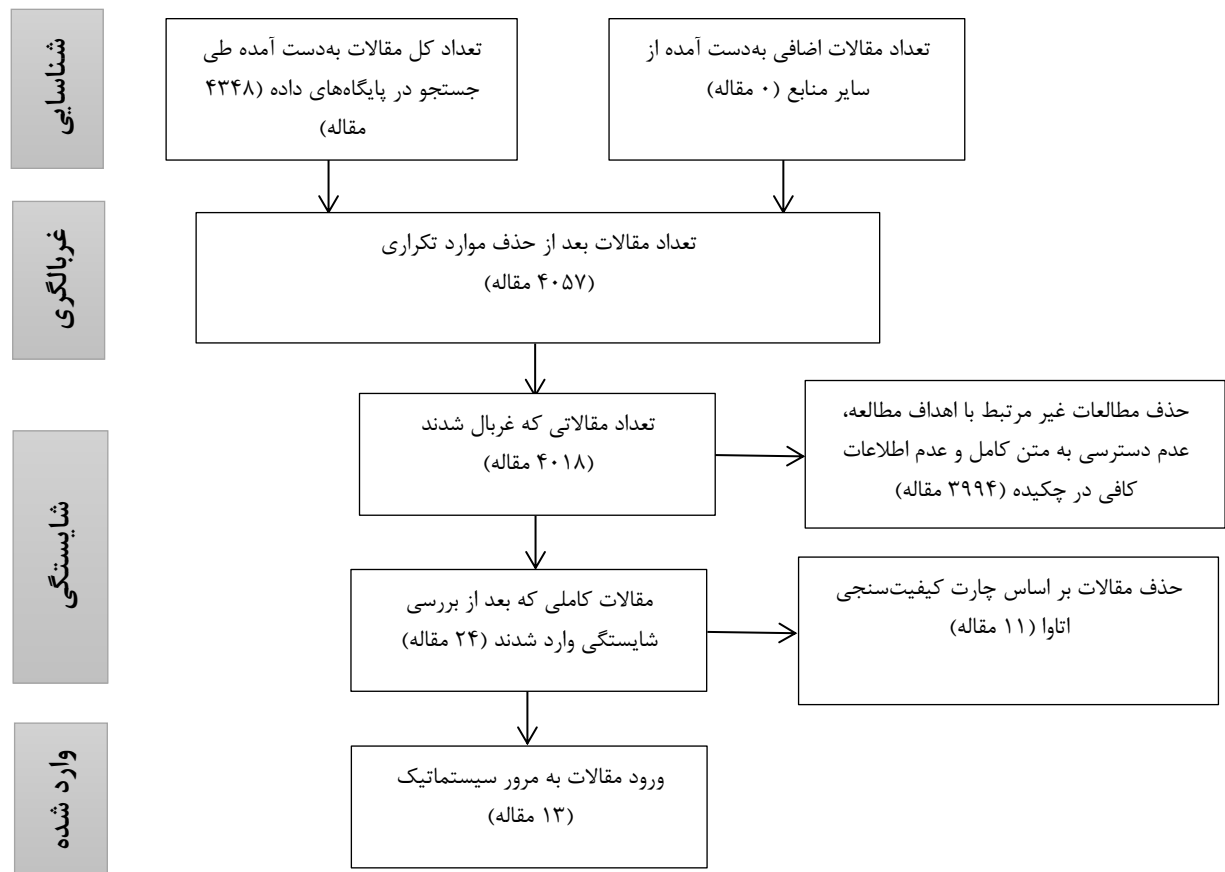
در مطالعه الشبلای و همکاران (۲۰۱۹)، آرنولا و همکار (۲۰۰۸) و میرزائیان و همکاران (۲۰۲۰)، تفاوت معنی‌داری در سطح خونی فلزات سنگین از جمله سرب در بین دو گروه مبتلا به سرطان پستان و زنان سالم مشاهده نشد (۲۳-۲۱). مطالعه گودت و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که سطح سرمی بالاتر سرب با افزایش شانس ابتلاء به سرطان پستان همراه نمی‌باشد (۱۷)، در حالی‌که در مطالعه سیدیکو و همکاران (۲۰۰۶)، میزان سرمی سرب و میزان سرب در بافت پستان زنان مبتلا به سرطان پستان بیشتر از زنان مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم پستان و گروه زنان سالم بود (۲۴). در مطالعه اوبرین و همکاران (۲۰۱۹) در ایالات متحده آمریکا مشخص گردید بین فلزات اندازه‌گیری شده از ناخن پا از جمله سرب و بروز سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۱۶).

آلاینده‌های محیطی (سرب) و سرطان پستان:

در مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹)، افزایش غلظت میزان سرب موجود در هوا با افزایش احتمال ابتلاء به سرطان پستان در دوران یائسگی همراه بود (۱۳). مطالعه کرسوویچ و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد سرب

مستقیم با حجم تومور در ارتباط می‌باشد (۹). همچنین نتایج مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد زنان ساکن در مناطق با غلظت بالاتر سرب، بافت پستان متراکم‌تری داشته و در معرض خطر ابتلاء و یا در صورت ابتلای قبلی به سرطان پستان، در معرض خطر بالاتر گسترش آن می‌باشند (۲۵). مطالعه رومانیک و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد افزایش فلزات سنگین در بافت تومور پستان با افزایش بیان *MGMT*، *Ki-67*، *p53*، *HER2/neu*، کاهش بیان گیرندهای استروژن و پروژسترون و افزایش متیلاسیون پاتولوژیک DNA همراه است (۲۶).

به‌عنوان یکی از فلزات سنگین، تأثیر مثبتی بر پیشرفت و گسترش سرطان پستان خصوصاً پیشرفت سرطان پستان گیرنده استروژن/ گیرنده پروژسترون منفی نسبت به سرطان پستان گیرنده استروژن/ گیرنده پروژسترون مثبت دارد (۱۵). همچنین مطالعه وو و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد تماس‌های شغلی با فلزات سنگین مختل کننده آندوکراین از جمله سرب می‌تواند با افزایش بروز سرطان پستان خصوصاً از نوع گیرنده استروژنی مثبت همراه باشد (۱۴). در مطالعه آلتیس و همکار (۲۰۱۰) نیز نشان داده شد به‌دلیل اثرات القاء کننده رشد تومور توسط سرب، سطوح سرب در نمونه‌های موی بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌طور



نمودار ۱- فلوچارت ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

جدول ۲- مشخصات مقالات وارد شده در این مطالعه

سال انتشار انویسنده/منبع	محل مطالعه	گروه مورد مطالعه	روش جمع‌آوری اطلاعات	نتیجه‌گیری
وایت و همکاران (۲۰۱۹) (۲۵)	ایالات متحده	۲۲۲۵۸۱ فرد مراجعه کننده به مرکز رادیوگرافی	ارزیابی ملی سموم هوا (NATA ¹ 2011)، گزارش تصویربرداری پستان و سیستم اطلاعات (BI- RADS)	زنان ساکن در نواحی با غلظت‌های بالاتر سرب بافت پستان متراکم‌تری داشتند و در معرض گسترش سرطان پستان بودند.
الشبلای و همکاران (۲۰۱۹) (۲۱)	عراق	۵۰ نفر (۲۵ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۵ زن سالم)	اسپکتروفتومتری جذب اتمی	تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی سرب و سایر فلزات سنگین بین زنان مبتلا به سرطان پستان و سالم مشاهده نشد.
سیدیکو و همکاران (۲۰۰۶) (24)	هند	۷۵ نفر (۲۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان، ۲۵ فرد مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم پستان و ۲۵ نفر سالم)	اسپکتروفتومتری جذب اتمی	سطح سرمی سرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از افراد مبتلا به بیماری خوش‌خیم پستان و شاهد بود، همچنین میزان سرب در بافت پستان مبتلایان به سرطان پستان بیشتر از این میزان در بافت پستان دو گروه دیگر بود.
آرینولا و همکار (۲۰۰۸) (۲۲)	نیجریه	۵۹ نفر (۳۰ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۹ زن سالم)	اسپکتروفتومتری جذب اتمی	سطح سرمی سرب و سایر فلزات سنگین در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از گروه کنترل نبود.
رومانیک و همکاران (۲۰۱۷) (۲۶)	اوکراین	۴۰ نمونه بافت پستان افراد مبتلا به سرطان پستان و ۲۰ نمونه بافت پستان افراد سالم	اسپکتروفتومتری جذب اتمی و طیف‌سنج پراکندگی انرژی	افزایش فلزات سنگین در بافت تومور پستان با تغییراتی در گیرنده‌های سلولی، ژن‌های بازدارنده تومور (p53)، کاهش بیان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون همراه بود.
آلاتیس و همکار (۲۰۱۰) (۹)	نیجریه	۲۴ نفر (۱۲ زن مبتلا به سرطان پستان و ۱۲ زن سالم)	روش‌های طیف‌سنجی جرمی پلاسما	سطوح سرب در نمونه‌های موی بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌طور مستقیم با حجم تومور در ارتباط بود.
وایت و همکاران (۲۰۱۹) (۱۳)	ایالات متحده	۵۰۸۸۴ زنی که خواهر مبتلا به سرطان پستان داشتند.	ارزیابی ملی سموم هوا (NATA 2005)، خودگزارش‌دهی و مطابقت با پرونده‌های پزشکی	سطوح بالاتر برخی از فلزات موجود در هوا خصوصاً سرب، جیوه و کادمیوم با خطر بالاتر ابتلاء به سرطان پستان در دوران یائسگی همراه بود.
کرسوویچ و همکاران (۲۰۱۹) (۱۵)	ایالات متحده	۶۹۶ نفر	ارزیابی ملی سموم هوا (NATA 2002) و پرونده‌های پزشکی	اجزای فلزی موجود در هوا (سرب) با تأثیر مثبت بر پیشرفت سرطان پستان همراه بود.
لام و همکاران (۲۰۰۷) (۲۷)	ایالات متحده	۳۱۹۲ نفر	پایگاه‌های داده	افزایش میزان بروز سرطان بعد از مواجهه شغلی مشاهده نشد.
وو و همکاران (۲۰۱۹) (۱۴)	ایالات متحده	۳۴/۶٪ از جمعیت ایالات متحده	فهرست داده‌های ملی (NEI ² 2008)	نتایج نشان‌دهنده افزایش بروز همه انواع سرطان‌های پستان در صورت مواجهه با سرب به‌عنوان آلاینده محیطی بود.
اوبرین و همکاران (۲۰۱۹) (۱۶)	ایالات متحده	۱۲۱۷ نفر	طیف‌سنجی جرمی پلاسمای جفت شده القایی	ارتباط معنی‌داری بین سطح فلزات اندازه‌گیری شده از ناخن پا و بروز سرطان پستان مشاهده نشد.
گودت و همکاران (۲۰۱۹) (۱۷)	ایالات متحده، سوئد و ایتالیا	۲۸۶۸ نفر (۱۴۳۵ مورد و ۱۴۳۳ شاهد)	طیف‌سنجی جرمی پلاسمای جفت شده القایی	سطوح سرب و کادمیوم بزرگسالان با خطر بالاتر سرطان پستان همراه نیبود.
میرزائیان و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳)	ایران	۱۲۰ نفر (۶۰ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۶۰ فرد سالم)	جذب اتمی شعله	تفاوت معنی‌داری بین سطح خونی سرب در دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد.

¹ National Air Toxics Assessment

² National Emissions Inventory



بحث

در این مطالعه مروری، مقالاتی با نتایج و تحلیل‌های متنوع در زمینه سطح سرمی سرب و تأثیر آن بر سرطان پستان از نقاط مختلف جهان مورد بررسی قرار گرفت.

سطح سرمی سرب و سرطان پستان:

بر اساس گزارش آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، سرب غیرآلی به‌عنوان عامل سرطان‌زای احتمالی انسان در نظر گرفته شده است (۲۸). در مطالعه سیدیکو و همکاران (۲۰۰۶) در هند که بر روی ۷۵ نفر انجام شد، میزان سرب در بافت پستان مبتلایان به سرطان پستان بیشتر از این میزان در بافت پستان در گروه مبتلایان به بیماری خوش‌خیم پستان و گروه شاهد بود (۲۴). برخی مطالعات به مکانیسم‌های غیرمستقیم سمیت ژنی سرب مانند مهار ترمیم DNA یا تولید رادیکال‌های آزاد اشاره کردند که در این حالت، مکانیسم سرطان‌زایی به‌عنوان تداخل با فرآیند ترمیم DNA فرض می‌شود (۲۸). در حالی که در ارگان‌های مختلف بدن انسان، سرب یک فلز سمی است که به‌دلیل تداخل با اتصال DNA بر فاکتورهای رونویسی احتمالاً می‌تواند عواقب مختلفی ایجاد کند (۲۹). در بررسی ۴ مطالعه، تفاوت معنی‌داری در سطح خونی سرب بین دو گروه مبتلا به سرطان پستان و غیرمبتلا مشاهده نشد (۲۱، ۲۳، ۲۵، ۳۰). در توجیه این یافته، بررسی مطالعات حاکی از آن است که سرطان پستان، یک بیماری چندعاملی می‌باشد که در اثر تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود. چندین عامل خطر برای سرطان پستان، مانند سابقه خانوادگی، تعداد حاملگی، سن اولین تولد زنده، سابقه شیردهی و سن یائسگی در نظر گرفته می‌شود (۳۱). تناقض در یافته‌های مطالعات ممکن است به‌دلیل تفاوت آنها در طراحی مطالعه، نحوه ارزیابی قرار گرفتن در معرض سرب، کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده، نادیده گرفتن چندعاملی بودن ابتلاء به سرطان پستان و یا در دسترس نبودن و از دست رفتن این اطلاعات باشد. حائز اهمیت است که میزان و مدت انباشت سرب در بدن احتمالاً باعث تغییرات بدخیمی می‌شود و تنها سبب افزایش سطح سرمی یا خونی فلز سرب نمی‌شود (۳۳). دلیل دیگر تناقض در نتایج مطالعات ممکن است به‌دلیل

تفاوت منابع در خصوص قرار گرفتن در معرض سرب باشد، زیرا بدن انسان در معرض چندین منبع ورود سرب از جمله رژیم غذایی، دود تنباکو، آب و غیره قرار دارد (۳۴، ۳۵). به‌طور مثال در مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹)، فقط غلظت فلزات موجود در هوا در نظر گرفته شد که سبب بروز نتایج متفاوت شده است (۲۵).

در خصوص وجود سرب در نمونه‌های زیستی بدن و سرطان پستان، نتایج حاکی از آن است که بین فلزات اندازه‌گیری شده از ناخن پا از جمله سرب و بروز سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۳۳)، اما مشخص شده است که بافت پستان (بافت سالم و تحت تأثیر سرطان پستان) می‌تواند فلزات سنگینی را که بر قطعه قطعه شدن DNA و بقای سلول‌های تومور تأثیر می‌گذارد، انباشته کند (۲۶). همچنین مطالعات بیانگر ارتباط مستقیم سطوح سرب در نمونه‌های موی بیماران مبتلا به سرطان پستان با حجم تومور می‌باشد (۹). چندین مطالعه، همبستگی قوی را بین سطوح سرب ادرار و خون، به‌ویژه مقادیر بالای ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر گزارش کردند و در مطالعاتی که این رابطه مشاهده نشد، تا حدی به زمان کوتاه‌تر باقی ماندن سرب در خون نسبت داده شده است (۳۸-۳۶). در توضیح این یافته‌ها، بررسی مطالعات نشان داد ۴ نمونه زیستی که به‌طور بالقوه می‌تواند برای سنجش سرب بدن انسان مورد استفاده قرار گیرد شامل: نمونه استخوان، پلاسما، خون کامل و ادرار می‌باشد. سرب پلاسما، فعال‌ترین ماتریکس بیولوژیکی است، زیرا بخش عمده سرب محدود به پلاسما نمی‌باشد و گردش سریع سرب از طریق ترکیبات پلاسما، دشواری در سنجش بار سرب پلاسما را تشدید می‌کند (۳۹)، اما سطوح اسکلتی سرب به‌عنوان بهترین شاخص قرار گرفتن در معرض مادام‌العمر در نظر گرفته می‌شود (نیمه‌عمر بالاتر از ۲۵ سال) (۴) و سرب ذخیره شده در استخوان ممکن است منبع درونزای مهمی از سرب زیست فعال باشد (۴۳-۴۰). نیمه‌عمر سرب در خون ۴-۵ هفته است که منعکس‌کننده مواجهه اخیر و همچنین حرکت سرب از سایر بافت‌ها از جمله استخوان است (۲۱). در مطالعات، سرب ادراری به‌عنوان معیاری برای بار سرب در بدن

مورد تأیید قرار گرفته است (۳۶، ۴۴)، با این حال به‌طور قطعی برای مناسب بودن تخمین بار سرب در بدن جهت تشخیص سرطان، اتفاق نظری حاصل نشده است و اعتبار نمونه ادرار برای ارزیابی بار سرب بدن (برای سابقه مواجهه) باید به دقت در نظر گرفته شود (۳۹، ۴۵). بنابراین، اندازه‌گیری نمونه منفرد سرب در مطالعات جهت تشخیص در معرض قرار گرفتن اخیر و مواجهه تاریخی و بروز سرطان پستان، سبب نتایج متفاوت شده است، در حالی که مقادیر منفرد نمونه سرب به اندازه کافی بیانگر قرار گرفتن در معرض سرب در دوره‌های زمانی مهم نمی‌باشد.

آلاینده‌های محیطی (سرب) و سرطان پستان:

آلودگی محیطی، منبع اصلی قرار گرفتن در معرض فلزات سنگین در جمعیت عمومی است (۱۲). اجزای فلزی آلودگی محیطی به‌دلیل نیمه‌عمر طولانی و توانایی انباشته شدن در بافت پستان مورد توجه هستند و شواهد در حال ظهور از مطالعات بزرگ و آینده‌نگر نشان می‌دهد که فلزات موجود در هوا ممکن است با خطر سرطان پستان مرتبط باشند (۱۳، ۴۶). بنابراین، این امر نشان می‌دهد که محیط همراه با سایر عوامل، در شروع و در پیشرفت نئوپلازی پستان، جایگاه مهمی دارد (۴۷). بر اساس نتایج مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹)، افزایش غلظت میزان سرب موجود در هوا با افزایش احتمال ابتلاء به سرطان پستان در دوران یائسگی همراه است (۱۳). در مطالعه کرسوویچ و همکاران (۲۰۱۹) اجزای فلزی موجود در هوا (سرب) با تأثیر مثبت بر پیشرفت سرطان پستان همراه بود (۱۵). نتایج این مطالعات با مطالعه ویویان و همکاران (۲۰۱۹) همسو می‌باشد. در این مطالعه سرب در محیط با مقادیر بسیار بالاتری نسبت به فلزات دیگر وجود داشت و انتشار سرب در هوا، قوی‌ترین ارتباط را با سرطان پستان نشان داد (۱۴). در حمایت از این یافته‌ها، مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹) که به ارتباط بین مواد سمی مختلف هوا و تراکم پستان پرداخته بود نشان داد زنانی که در مناطقی با غلظت‌های بالاتر سرب در هوا زندگی می‌کردند، احتمال بیشتری جهت داشتن پستان‌های متراکم به‌عنوان یک عامل خطر برای سرطان پستان وجود داشت (۲۵).

سرطان پستان، یک سرطان مرتبط با غدد درون‌ریز در نظر گرفته شده است. قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های محیطی می‌تواند سیستم غدد درون‌ریز را مختل کند و در ایجاد سرطان پستان دخیل باشد، زیرا افزایش بروز این بیماری در مناطق شهری و صنعتی‌تر گزارش شده است (۴۸، ۴۹). مطالعه وو و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد تماس‌های شغلی با فلزات سنگین مختل‌کننده آندوکراین از جمله سرب می‌تواند با افزایش بروز سرطان پستان خصوصاً از نوع گیرنده استروژنی مثبت همراه باشد (۱۴). این یافته با مطالعه اکنگا و همکاران (۲۰۱۵) که بیان کردند مواجهه شغلی با فلزات سنگین از جمله سرب می‌تواند سبب بروز سرطان پستان گردد، همسو بود. در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر، زنان ایالات متحده در محل کار در معرض مواد لحیم‌کاری که عمدتاً شامل قرار گرفتن در معرض سرب است، قرار گرفتند که افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان قبل از یائسگی در میان زنان مشخص شد (۳۱). بروز سرطان پستان در زنان با صنعتی شدن مرتبط است و نشان می‌دهد که آلودگی گسترده خاک، هوا و آب توسط سرب و سایر فلزات صنعتی، یک عامل خطر اصلی است. نگرانی خاصی در خصوص استفاده گسترده از سرب وجود دارد و یک مطالعه کوهورت سراسری در ایالات متحده نشان داد سطوح بالاتر سرب، کادمیوم و جیوه موجود در هوا با خطر بالاتر سرطان پستان پس از یائسگی مرتبط است (۱۳). همچنین نتایج مطالعه وایت و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد زنان ساکن در مناطق با غلظت بالاتر سرب، بافت پستان متراکم‌تری داشته و در معرض خطر ابتلاء و یا در صورت ابتلاء قبلی به سرطان پستان، در معرض خطر بالاتر گسترش آن می‌باشند (۲۵).

سرب یک متالواستروژن است که می‌تواند عملکرد استروژن‌های درون‌زا را که در ایجاد سرطان پستان نقش دارند، تقلید کند. افزایش قرار گرفتن در معرض استروژن در طول زندگی ممکن است عامل خطر اصلی برای سرطان پستان باشد (۵۰). سرب می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم با سرطان پستان مرتبط باشد و با اتصال به گیرنده‌های استروژن و فعال کردن رونویسی ژن‌های وابسته به گیرنده استروژن در

سرب به خصوص برای زنان با عامل خطر بیشتر مورد توجه سیاست‌گذاران قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

راه‌های متفاوت مواجهه با سرب منجر به نتایج متفاوت شده است، در نتیجه به‌طور قطعی نمی‌توان گفت مواجهه با سرب سبب بروز سرطان پستان می‌گردد، در حالی که این ارتباط به روش اندازه‌گیری سرب نیز بستگی دارد. نتایج بر اساس اکثر مطالعات در خصوص اندازه‌گیری سرب در بافت‌های بدن و بروز سرطان پستان، نشان داد سطح سرمی سرب با بروز سرطان پستان ارتباط ندارد، اما سطح استخوانی این فلز و سرب موجود در بافت پستان با بروز سرطان پستان در ارتباط می‌باشد. همچنین مطالعات مرتبط با آلاینده‌های محیطی، نشان‌دهنده ارتباط مواجهه با سرب و بروز سرطان پستان بود.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی در این مطالعه وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش، نتیجه طرح تحقیقاتی در مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1401.064 می‌باشد. بدین‌وسیله از پرسنل مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری و دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تشکر و قدردانی می‌گردد.

سلول‌های MCF-7 سرطان پستان انسان، فعالیتی شبیه استروژن ایجاد نماید (۵۱، ۵۲). همچنین مطابق با مطالعات آزمایشگاهی، سطح سرب خون به‌طور مثبت با سطوح سرمی استرادیول در حیوانات و انسان‌ها مرتبط گزارش شده است (۵۳، ۵۴). از آنجایی که استروژن، رشد غدد پستانی را تنظیم می‌کند، عوامل ژنتیکی و محیطی مؤثر بر بیان و متابولیسم استروژن می‌تواند با پاتوژن سرطان پستان مرتبط باشد (۵۵). با این‌حال، فعال شدن گیرنده‌های استروژن به‌تنهایی برای ایجاد سرطان پستان کافی نیست که نشان می‌دهد عوامل دیگر، نقش مهمی در سرطان‌زایی دارند (۵۶).

از جمله محدودیت‌های مطالعه مروری حاضر، عدم دستیابی به متن کامل مقالات و گزارش‌های منتشر نشده بود. محدودیت بعدی، نوع مطالعات وارد شده به پژوهش بود که همگی از نوع مشاهده‌ای بودند و نمی‌توانند به‌درستی روابط علیتی را بین متغیرهای مورد نظر بررسی نمایند. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی ارتباط سرب با سرطان پستان در قالب سطح سرمی سرب، سرب موجود در بافت‌های بدن از جمله بافت پستان و سرب به‌عنوان یک آلاینده محیطی که رایج‌ترین و مهم‌ترین منبع سرب می‌باشند، اشاره نمود. در نهایت با توجه به این موضوع که امروزه یکی از چالش‌های موجود در کشور، آلودگی‌های محیطی است، انجام مطالعات گسترده چندمرکزی طولانی‌مدت با اندازه‌گیری دقیق سرب محیطی و همچنین سرب بافت‌های بدن مانند سرم خون و استخوان پیشنهاد می‌شود و با توجه به اثرات آسیب‌زای این فلز سمی به بدن، حائز اهمیت است که راهکارهای کنترل مواجهه با

منابع

1. World Health Organization. Breast Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed on 23 May 2022).
2. Salehiniya H, Haghightat S, Parsaeian M, Majdzadeh R, Mansournia M, Nedjat S. Iranian breast cancer risk assessment study (IRBCRAS): a case control study protocol. WCRJ 2018; 5:1-5.
3. Yeganeh Z, Sheikhan Z, Kariman N, Hajian P, Nasiri M, Mirzadeh N. Relationship between pregnancy-associated variables and breast cancer risk: a systematic review. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2018; 21(2):85-97.
4. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. Jama 2016; 315(1):68-76.
5. Möller S, Mucci LA, Harris JR, Scheike T, Holst K, Halekoh U, et al. The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of Cancer: The Heritability of Breast Cancer in NorTwinCan. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2016; 25(1):145-50.

6. International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres and dusts. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 2012.
7. Fontham ET, Thun MJ, Ward E, Balch AJ, Delancey JO, Samet JM. American Cancer Society perspectives on environmental factors and cancer. *CA: a cancer Journal for Clinicians* 2009; 59(6):343-51.
8. National Institute of Environmental Health Sciences. Interagency Breast Cancer and Environmental Research Coordinating Committee (IBCERCC). Breast cancer and the environment: prioritizing prevention' 2013.
9. Alatise OI, Schrauzer GN. Lead exposure: a contributing cause of the current breast cancer epidemic in Nigerian women. *Biological trace element research* 2010; 136(2):127-39.
10. Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes & Control* 2007; 18(1):7-27.
11. Assi MA, Hezme MN, Sabri MY, Rajion MA. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Veterinary world* 2016; 9(6):660-71.
12. 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.
13. 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.
14. Vu V, Navalkar N, Wei Y. Endocrine-disrupting metals in ambient air and female breast cancer incidence in US. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35(12):1099-1102.
15. Kresovich JK, Erdal S, Chen HY, Gann PH, Argos M, Rauscher GH. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity. *Environmental research* 2019; 177:108639.
16. 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* 2019; 188(4):646-55.
17. Gaudet MM, Deubler EL, Kelly RS, Ryan Diver W, Teras LR, Hodge JM, et al. Blood levels of cadmium and lead in relation to breast cancer risk in three prospective cohorts. *International journal of cancer* 2019; 144(5):1010-6.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement (Chinese edition). *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2009; 7(9):889-96.
19. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
20. Herzog R, Álvarez-Pasquin M, Diaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC public health* 2013; 13(1):1-7.
21. Alshehly SA, Hussain HH, Trier SH, Kadhim BA. Serum levels of lead, cadmium and silver in patients with breast cancer compared with healthy females in Iraq. *InAIP Conference Proceedings* 2019; 2086(1):030048.
22. Arinola OG, Charles-Davies MA. Micronutrient levels in the plasma of Nigerian females with breast cancer. *African Journal of Biotechnology* 2008; 7(11).
23. Mirzaeyan P, Shokrzadeh M, Salehzadeh A, Ajamian F. Association of estrogen receptor 1 (ESR1) gene (rs2234693) polymorphism, ESR1 promoter methylation status, and serum heavy metals concentration, with breast cancer: A study on Iranian women population. *Meta gene* 2020; 26:100802.
24. Siddiqui MK, Singh S, Mehrotra PK, Singh K, Sarangi R. Comparison of some trace elements concentration in blood, tumor free breast and tumor tissues of women with benign and malignant breast lesions: an Indian study. *Environment International* 2006; 32(5):630-7.
25. White AJ, Weinberg CR, O'Meara ES, Sandler DP, Sprague BL. Airborne metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to mammographic breast density. *Breast Cancer Research* 2019; 21(1):1-2.
26. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Romaniuk S, Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2017; 12(1):1-9.
27. Lam TV, Agovino P, Niu X, Roché L. Linkage study of cancer risk among lead-exposed workers in New Jersey. *Science of the total environment* 2007; 372(2-3):455-62.
28. García-Lestón J, Méndez J, Pásaro E, Laffon B. Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environment international* 2010; 36(6):623-36.
29. Zawia NH, Crumpton T, Brydie M, Reddy GR, Razmiafshari M. Disruption of the zinc finger domain: a common target that underlies many of the effects of lead. *Neurotoxicology* 2000; 21(6):1069-80.
30. Arinola OG, Charles-Davies MA. Micronutrient levels in the plasma of Nigerian females with breast cancer. *African Journal of Biotechnology* 2008; 7(11).
31. Ekenga CC, Parks CG, Sandler DP. Chemical exposures in the workplace and breast cancer risk: a prospective cohort study. *International journal of cancer* 2015; 137(7):1765-74.
32. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental research* 2018; 160:152-82.
33. Moslehi R, Stagnar C, Srinivasan S, Radziszowski P, Carpenter DO. The possible role of arsenic and gene-arsenic interactions in susceptibility to breast cancer: a systematic review. *Reviews on Environmental Health* 2021; 36(4):523-34.
34. Bernhard D, Rossmann A, Wick G. Metals in cigarette smoke. *IUBMB life* 2005; 57(12):805-9.

35. White AJ, Bradshaw PT, Herring AH, Teitelbaum SL, Beyea J, Stellman SD, et al. Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence. *Environment international* 2016; 89:185-92.
36. Bergdahl IA, Schütz A, Gerhardsson L, Jensen A, Skerfving S. Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood. *Scandinavian journal of work, environment & health* 1997; 359-63.
37. Fukui Y, Miki M, Ukai H, Okamoto S, Takada S, Higashikawa K, et al. Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead. *International archives of occupational and environmental health* 1999; 72(8):516-20.
38. McElroy JA, Shafer MM, Gangnon RE, Crouch LA, Newcomb PA. Urinary lead exposure and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008; 17(9):2311-7.
39. Keith LS, Moffett DB, Rosemond ZA, Wohlers DW. ATSDR evaluation of health effects of tungsten and relevance to public health. *Toxicology and Industrial Health* 2007; 23(5-6):347-87.
40. Cake KM, Bowins RJ, Vaillancourt C, Gordon CL, McNutt RH, Laporte R, et al. Partition of circulating lead between serum and red cells is different for internal and external sources of lead. *American journal of industrial medicine* 1996; 29(5):440-5.
41. Gulson BL, Mahaffey KR, Mizon KJ, Korsch MJ, Cameron MA, Vimpani G. Contribution of tissue lead to blood lead in adult female subjects based on stable lead isotope methods. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1995; 125(6):703-12.
42. Hernández-Avila M, Smith D, Meneses F, Sanin LH, Hu H. The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environmental Health Perspectives* 1998 ;106(8):473-7.
43. Smith DR, Osterloh JD, Flegal AR. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. *Environmental Health Perspectives* 1996; 104(1):60-6.
44. Tsaih SW, Schwartz J, Lee ML, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D, et al. The independent contribution of bone and erythrocyte lead to urinary lead among middle-aged and elderly men: the normative aging study. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(5):391-6.
45. Hu H, Shih R, Rothenberg S, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues. *Environmental health perspectives* 2007; 115(3):455-62.
46. Lätsch A, Blaurock-Busch E, Eisenmann-Klein M. Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuroendocrinology Letters* 2006; 27:1.
47. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005; 55(2):74-108.
48. Wei Y, Davis J, Bina WF. Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US. *International journal of environmental health research* 2012; 22(1):12-21.
49. Fei X, Wu J, Kong Z, Christakos G. Urban-rural disparity of breast cancer and socioeconomic risk factors in China. *PLoS One* 2015; 10(2):e0117572.
50. Atkinson RL, Zhang M, Diagaradjane P, Peddibhotla S, Contreras A, Hilsenbeck SG, et al. Thermal enhancement with optically activated gold nanoshells sensitizes breast cancer stem cells to radiation therapy. *Science translational medicine* 2010; 2(55):55ra79-.
51. Choe SY, Kim SJ, Kim HG, Lee JH, Choi Y, Lee H, et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Science of the total environment* 2003; 312(1-3):15-21.
52. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology* 2003; 144(6):2425-36.
53. Swarup D, Naresh R, Varshney VP, Balagangatharathilagar M, Kumar P, Nandi D, et al. Changes in plasma hormones profile and liver function in cows naturally exposed to lead and cadmium around different industrial areas. *Research in veterinary science* 2007; 82(1):16-21.
54. Chang SH, Cheng BH, Lee SL, Chuang HY, Yang CY, Sung FC, et al. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environmental research* 2006; 101(3):380-6.
55. Ghali RM, Al-Mutawa MA, Al-Ansari AK, Zaied S, Bhiri H, Mahjoub T, et al. Differential association of ESR1 and ESR2 gene variants with the risk of breast cancer and associated features: A case-control study *Gene* 2018; 651:194-9.
56. Okoh V, Deoraj A, Roy D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2011; 1815(1):115-33.