

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú: Tăng Phân tích tổng hợp cập nhật

Xiu Juan Li ¹, Zhao Jun Ren ², Jian Wei Qin ³, Jian Hua Zhao ⁴*, Jin Hai Tang ³*, Ming Hua Ji ⁵, Jian Zhong Wu ⁶

¹ Khoa Ung thư, Cao đẳng Y tế Từ Châu, Từ Châu, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa, 2 Khoa Bệnh lý, Cao đẳng Y tế Từ Châu, Từ Châu, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa của Trung Quốc, 3 Khoa Ngoại tổng quát, Bệnh viện Ung thư Giang Tô, Nam Kinh, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa, 4 Trung tâm Phòng thí nghiệm Lâm sàng, Bệnh viện Ung thư Giang Tô, Nam Kinh, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa, 5 Khoa Ung thư Bức xạ, Bệnh viện Ung thư Giang Tô, Nam Kinh, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa, 6 Khoa Ung thư của Phòng thí nghiệm Trung ương, Giang Tô Bệnh viện Ung thư, Nam Kinh, Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa

trừu tượng

Mục tiêu: Phân tích tổng hợp cập nhật này được thực hiện để đánh giá mối liên quan giữa tiêu thụ cà phê và vú nguy cơ ung thư.

Phương pháp: Chúng tôi đã tiến hành tìm kiếm có hệ thống được cập nhật vào tháng 7 năm 2012 để xác định các nghiên cứu quan sát cung cấp định lượng ước tính về nguy cơ ung thư vú liên quan đến việc uống cà phê. Rủi ro tương đối tổng hợp (RR) với khoảng tin cậy 95% (CI) được tính toán bằng cách sử dụng mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên và ước tính xu hướng bình phương nhỏ nhất tổng quát được sử dụng để đánh giá liều–các mối quan hệ đáp trả.

Kết quả: Tổng số 26 nghiên cứu (16 nghiên cứu thuần tập và 10 nghiên cứu bệnh chứng) về việc uống cà phê với 49497 trường hợp ung thư vú là được đưa vào phân tích tổng hợp. RR gộp cho thấy một đường biên có ảnh hưởng đáng kể đến mức tiêu thụ cà phê cao nhất ($RR = 0.96$; KTC 95% 0.93–1.00), tiêu thụ cà phê ở mức thấp đến trung bình ($RR = 0.99$; KTC 95% 0.95–1.04), hoặc tăng thêm 2 tách / ngày uống cà phê ($RR = 0.98$; KTC 95% 0.97–1.00) về nguy cơ ung thư vú. Trong phân tích phân tầng, một kết hợp nghịch đảo được quan sát thấy trong phân nhóm ER âm tính. Tuy nhiên, không có mối liên quan đáng kể nào được ghi nhận ở những người khác.

Kết luận: Phát hiện của chúng tôi cho thấy rằng lượng cà phê tăng lên không liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ vú ung thư, nhưng chúng tôi quan sát thấy mối liên quan nghịch đảo trong phân tích phân nhóm ER âm tính. Cần có nhiều nghiên cứu lớn hơn để xác định phân nhóm để có thêm dữ liệu có giá trị về uống cà phê và nguy cơ ung thư vú.

Trích dẫn: Li XJ, Ren ZJ, Qin JW, Zhao JH, Tang JH, et al. (2013) Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú: Phân tích tổng hợp cập nhật. PLoS MỘT 8 (1): e52681. doi: 10.1371/journal.pone.0052681

Biên tập viên: Abdelilah Abussekha, Trung tâm Nghiên cứu & Bệnh viện Chuyên khoa King Faisal, Ả Rập Xê Út

Nhận ngày 30 tháng 7 năm 2012; Được chấp nhận ngày 19 tháng 11 năm 2012; Xuất bản ngày 4 tháng 1 năm 2013

Bản quyền: © 2013 Li et al. Đây là một bài báo truy cập mở được phân phối theo các điều khoản của Giấy phép Ghi công Creative Commons, cho phép không bị giới hạn sử dụng, phân phối và tái sản xuất trong bất kỳ phương tiện nào, miễn là tác giả và nguồn gốc được ghi công.

Kính gửi: Công trình này được hỗ trợ bởi các khoản tài trợ từ Quỹ Khoa học Tự nhiên Quốc gia Trung Quốc (81272470). Các nhà tài trợ không có vai trò gì trong thiết kế nghiên cứu, dữ liệu thu thập và phân tích, quyết định xuất bản hoặc chuẩn bị bản thảo.

Các lợi ích cạnh tranh: Các tác giả đã tuyên bố rằng không có lợi ích cạnh tranh nào tồn tại.

* E-mail: lxj221356@yahoo.cn (JHT); jhzao2838@sina.com (JHZ)

. Các tác giả này đã đóng góp như nhau cho công việc này.

Giới thiệu

Ung thư vú là loại bệnh ác tính phổ biến nhất ở nữ giới trên toàn thế giới. Cà phê, một trong những yếu tố nguy cơ được biết đến nhiều nhất, có mối liên kết rất quan trọng trong căn nguyên của ung thư vú [1]. Sự liên kết giữa lượng cà phê và nguy cơ ung thư vú là về mặt sinh học hợp lý vì cấu tạo phức tạp của nó từ các hóa chất, ví dụ, caffeine và các hợp chất polyphenolic như flavonoid và lignans [2–4]. Cà phê có thể đóng một vai trò kép vừa là chất gây ung thư, trong mà nó tăng cường sự tăng sinh tế bào và một tác nhân ngăn ngừa hóa chất với đặc tính chống oxy hóa và yếu tố estrogen [5,6]. A số lượng các nghiên cứu dịch tễ học trước đây đã ước tính mối liên quan giữa tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú. Tuy nhiên, kết quả không nhất quán. Một phân tích tổng hợp trước đó liên quan đến việc tiêu thụ cà phê với bệnh ung thư ở các địa điểm khác nhau bởi Arab [7] đã báo cáo mối liên quan vô hiệu với nguy cơ ung thư vú. Nhưng một phân tích tổng hợp khác được công bố vào năm 2009 cho rằng cà phê cao tiêu thụ có liên quan đến việc giảm vòng ngực

nguy cơ ung thư [8]. Kể từ khi phân tích tổng hợp, một số tiềm năng lớn các nghiên cứu thuần tập đã ước tính mối liên hệ giữa cà phê tiêu thụ và nguy cơ ung thư vú [9–16]. Do đó, để cung cấp kết quả cập nhật về chủ đề này, chúng tôi đã tiến hành một cách có hệ thống phân tích tổng hợp bằng cách kết hợp tất cả dữ liệu có sẵn của cá trường hợp kiểm soát và các nghiên cứu thuần tập.

Phương pháp

Chiến lược tìm kiếm

Chúng tôi đã tìm kiếm cơ sở dữ liệu MEDLINE và EMBASE để xác định các nghiên cứu liên quan được xuất bản bằng tiếng Anh đến tháng 7 năm 2012. Các từ khóa sau được sử dụng trong tìm kiếm: "caffein", "cà phê" hoặc "yếu tố chè đậm ăn uống", kết hợp với "ung thư vú", "ung thư biểu mô vú" hoặc "ung thư vú". Chúng tôi cũng đã xem xét tài liệu tham khảo được trích dẫn trong các bài báo đã chọn. Các nghiên cứu đủ điều kiện phải đáp ứng các tiêu chí sau: (i) Họ có một nhóm kiểm soát hoặc nhóm thuần tập Thiết kế nghiên cứu; (ii) Kết quả quan tâm là vú chính

Trang 2

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú

ung thư; (iii) Mức độ quan tâm là tiêu thụ cà phê. (iv)

Rủi ro tương đối (RR) và khoảng tin cậy 95% (CI) của chúng có thể được trích hoặc tính toán từ các bài báo có liên quan.

Trích xuất dữ liệu

Thông tin sau đây được trích xuất từ mỗi nghiên cứu: họ của tác giả đầu tiên, thiết kế nghiên cứu, quốc gia xuất xứ, thời gian nghiên cứu, số vụ và đối tượng, điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn, tiếp xúc với việc tiêu thụ cà phê, RR và 95% CIs tương ứng cho mọi loại cà phê uống. Đối với mỗi nghiên cứu, mức tiêu thụ cà phê thấp được xác định là danh mục tham khảo, mức tiêu thụ cà phê cao là mức độ lớn nhất kiểm soát và tiêu thụ cà phê vừa phải giảm ở giữa. Tất cả dữ liệu được trích xuất độc lập bởi hai tác giả (Li XJ và Ren ZJ), và bất đồng đã được giải quyết bằng thảo luận.

Phân tích thống kê

RRs / tỷ lệ chênh lệch (OR) cụ thể cho nghiên cứu và 95% CIs cho từ thấp đến mức tiêu thụ vừa phải và mức tiêu thụ cao đã được trích xuất từ mỗi nghiên cứu và sau đó chúng tôi tổng hợp RR / OR tổng thể bằng cách sử dụng nghịch đảo của các phương sai tương ứng dưới dạng trọng số. Bởi vì ung thư vú hiếm gặp, OR trong các nghiên cứu bệnh chứng cho kết quả tương tự ước tính của RR [17]. Sự không đồng nhất của kích thước hiệu ứng giữa các nghiên cứu đã được kiểm tra bởi số liệu thống kê I² (I² .50% được coi là đáng kể). Chúng tôi ước tính tóm tắt được tính toán của RR bằng cách sử dụng hiệu ứng ngẫu nhiên mô hình, xem xét cả sự thay đổi trong và giữa các nghiên cứu. Các phân tích độ nhạy cũng được thực hiện, trong đó một nghiên cứu tại đây loại bỏ thời gian để phân tích ảnh hưởng của một nghiên cứu đối với RR gộp chung.

Để có được thông tin về mối quan hệ liều lượng - phản ứng, chúng tôi được coi là mức tăng 2 cốc mỗi ngày [18,19]. Đối với mỗi nghiên cứu, chúng tôi đã tính toán lượng cà phê tiêu thụ trung bình cho mỗi phân loại bằng cách gán điểm giữa của ranh giới trên và dưới trong mỗi loại là mức tiêu thụ trung bình. Nếu giới hạn trên không được cung cấp, chúng tôi giả định rằng nó có cùng biên độ với danh mục trước. Bởi vì phương pháp này đòi hỏi rủi ro ước tính với phương sai của chúng cho ít nhất 3 lần tiếp xúc định lượng danh mục, chúng tôi đã loại trừ các nghiên cứu cho thấy hai danh mục tiếp xúc chi [20–22]. Và RR tóm tắt về nguy cơ ung thư vú về 2 lượng cà phê tiêu thụ mỗi ngày tăng lên nhờ tổng hợp các RR của nghiên cứu cụ thể tương ứng với các hiệu ứng ngẫu nhiên các mô hình.

Các nghiên cứu không đủ điều kiện nếu dữ liệu bắt buộc không được báo cáo hoặc không thể ước tính. Nếu tiêu thụ cà phê được chỉ định bởi mililit, chúng tôi định nghĩa 125 ml cà phê bằng 1 tách.

Nhóm con phân tích theo vùng địa lý, ER tình trạng và tình trạng mãn kinh được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng tiềm tàng của các biến này đối với kết quả. Biểu đồ kêm với mỗi tương quan xếp hạng của Begg và kiểm tra hồi quy Egger đã được thực hiện để phát hiện sai lệch xuất bản [23]. Tất cả các phân tích thống kê đã được thực hiện với STATA (phiên bản 12.0; Stata Corp).

Các kết quả**Tìm kiếm tài liệu**

Bước đầu chúng tôi đã xác định được 186 nghiên cứu đủ điều kiện. Hầu hết đã bị loại trừ vì diêm tiếp xúc hoặc diêm cuối không liên quan đến phân tích. Sau khi đánh giá toàn bộ văn bản của 36 bài báo, chúng tôi đã xác định 26 nghiên cứu đủ điều kiện [9–16,20–22,24–38]. Các lý do chính để loại trừ như sau: 5 nghiên cứu [39–43] đã không cung cấp KTC 95%. Chúng tôi đã cố gắng liên hệ với các tác giả cho dữ liệu ban đầu, nhưng chúng tôi không nhận được trả lời. Vì mẫu tương đối nhỏ và thiết kế nghiên cứu kém, những dữ liệu ban đầu này không cần thiết cho phân tích tổng hợp; 2 nghiên cứu [44,45] được thực hiện ở nam giới

Hình 1. Sơ đồ quy trình lựa chọn các ấn phẩm có trong phân tích tổng hợp.

doi: 10.1371/journal.pone.0052681.g001

đối tượng. Chúng tôi tiếp tục loại trừ 3 nghiên cứu khác, vì chúng đánh giá mối liên quan ở người mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 [46–48]. Cuối cùng, 16 nghiên cứu thuận tập [10–16,20,24–31] và 10 trường hợp các nghiên cứu đối chứng [9,21,22,32–38] được đưa vào phân tích tổng hợp. Một biểu đồ thể hiện quá trình lựa chọn nghiên cứu được trình bày trong Hình 1.

Nghiên cứu đặc điểm

Chúng tôi đã xác định 26 nghiên cứu bao gồm 49497 trường hợp sự cố về ung thư và 863067 người tham gia đủ điều kiện để phân tích tổng hợp [9–16,20–22,24–38]. Đặc điểm của các nghiên cứu bao gồm được tóm tắt trong Bảng S1. Theo thiết kế nghiên cứu, 10 trường hợp kiểm soát các nghiên cứu [9,21,22,32–38] và 16 nghiên cứu đoàn hệ tiền căn [10–16,20,24–31]. Theo khu vực địa lý, 12 nghiên cứu được thực hiện ở Châu Âu [9,12,14,16,22,24,25,28,30,34–36], 11 ở Hoa Kỳ Các bang [10,11,13,15,20,21,26,31,32,37,38] và 3 ở Châu Á [27,29,33]. Một nghiên cứu [24] chỉ điều chỉnh theo độ tuổi, trong khi 25 nghiên cứu khác được điều chỉnh cho một loạt các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn đối với ung thư vú, bao gồm tuổi, BMI, tiền sử gia đình về vú ung thư, hút thuốc lá, rượu, khu vực địa lý, chấn lě, tuổi lần đầu sinh, tuổi mãn kinh và mãn kinh, thuốc tránh thai và các sử dụng nội tiết tố nữ.

Mức tiêu thụ cà phê cao và thấp đến vừa phải

RR được điều chỉnh đa biến trong mỗi nghiên cứu và tổng hợp RR của ung thư vú cho các loại cao nhất so với thấp nhất của lượng cà phê được trình bày trong Hình 2 và Bảng 1. RR của ung thư vú cho các loại cao nhất so với thấp nhất của lượng cà phê là 0,96 (KTC 95% 0,93–1,00). Phân tầng theo nghiên cứu thiết kế, các RR tổng hợp cho các nghiên cứu bệnh chứng và nghiên cứu thuận tập là 0,93 (KTC 95% 0,86–1,00) và 0,98 (KTC 95% 0,93–1,02), tương ứng. Phân tầng theo vùng địa lý, các RR tóm tắt là 0,96 (KTC 95% 0,90–1,02) đối với các nghiên cứu được thực hiện ở Châu Âu, 0,97 (KTC 95% 0,92–1,01) cho các nghiên cứu được thực hiện ở Hoa Kỳ Tiểu bang, và 0,92 (KTC 95% 0,64–1,33) cho các nghiên cứu thực hiện ở Châu Á. Phân tầng theo trạng thái thụ thể estrogen (ER), các RR tổng hợp cho Nghiên cứu ER âm tính và nghiên cứu ER dương tính là 0,81 (KTC 95% 0,67–0,97) và 1,01 (KTC 95% 0,93–1,09), tương ứng. Theo điều kiện mãn kinh, RR tổng hợp cho các bệnh ung thư tiền mãn kinh là 1,00 (KTC 95% 0,72–1,40) và RR tổng hợp cho người chưa thụ thai là 0,92 (KTC 95% 0,79–1,09). Hình 3 và Bảng 1 trình bày các RR ước tính từ thấp đến trung bình so với

Trang 3

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú

tiêu thụ cà phê thấp nhất, theo hiệp biến được chọn. Các tóm tắt RR là 0,99 (KTC 95% 0,95–1,04) cho mức thấp đến trung bình so với mức tiêu thụ cà phê thấp nhất. Trong phân tích nhóm con của thiết kế nghiên cứu, không tìm thấy nguy cơ gia tăng đối với cả hai nghiên cứu thuần tập (OR = 0,98, KTC 95% = 0,95–1,01) hoặc nghiên cứu bệnh chứng (OR = 0,98, KTC 95% = 0,90–1,13). Các phân tích phân tầng cũng được thực hiện theo vùng địa lý. RR là 1,00 (KTC 95%, 0,92–1,08) khi xem xét 11 nghiên cứu được thực hiện trong Châu Âu, 0,78 (KTC 95%, 0,49–1,24) cho 9 nghiên cứu từ Hoa Kỳ và 1,00 (KTC 95%, 0,95–1,04) cho 3 nghiên cứu châu Á. Ngoài ra, Không sự khác biệt đáng kể theo tình trạng mãn kinh đã được tìm thấy.

Phân tích tổng hợp liều lượng-phân ứng

23 nghiên cứu đã được bao gồm để phân tích liều lượng - phân ứng của cà phê ăn vào và nguy cơ ung thư vú [9–16,24–38]. RR tổng hợp cho mức tăng lượng cà phê uống 2 tách mỗi ngày là 0,98 (KTC 95% 0,97–1,00) (Hình 4), tương tự đối với các nghiên cứu thuần tập (RR tổng hợp = 0,98, KTC 95% = 0,97–1,00) và nghiên cứu bệnh chứng (RR tổng hợp = 0,98, KTC 95% = 0,96–1,00) (Bảng 1). Các RR tóm tắt là 0,98 (KTC 95% 0,97–1,00) cho các nghiên cứu được thực hiện ở Châu Âu, 0,98 (95% CI 0,96–1,01) đối với các nghiên cứu được thực hiện ở Hoa Kỳ, và 0,98

(KTC 95%, 0,69–1,41) (Bảng 1) cho các nghiên cứu được thực hiện ở Châu Á. Khi nào được nhóm theo tình trạng mãn kinh, RR tổng hợp cho tiền mãn kinh ung thư là 0,91 (KTC 95% 0,81–1,03), và RR tổng hợp cho sau mãn kinh là 0,93 (KTC 95% 0,77–1,13) (Bảng 1).

Sai lệch xuất bản

Không có dấu hiệu cho thấy sự thiên vị xuất bản từ cả hai trực quan hóa biểu đồ kêm, thử nghiệm của Begg ($p = 0,84$) hoặc của Egger kiểm tra ($p = 0,54$). Phân tích độ nhạy đã xác nhận tính ổn định của kết quả của chúng tôi.

Thảo luận

Phân tích tổng hợp này cho thấy mối liên hệ đáng kể ở đường biên giới giữa tiêu thụ cà phê và giảm nguy cơ ung thư vú. Kết quả phân tích tổng hợp của chúng tôi phù hợp với kết quả trong phân tích tổng hợp trước đó chứa 25250 trường hợp [8]. Hơn thế nữa, trong phân tích phân nhóm theo tình trạng thụ thể estrogen (ER), chúng tôi quan sát thấy một mối liên hệ nghịch đảo đáng kể giữa cà phê cao tiêu thụ và nguy cơ ung thư vú. Tuy nhiên, có liên quan không đồng nhất giữa các nghiên cứu, đặc biệt là theo nghiên cứu

Hình 2. Biểu đồ ném nghiên cứu bệnh chứng và thuần tập về nguy cơ ung thư vú khi uống cà phê cao nhất so với thấp nhất
Thể loại. Các rủi ro họ hàng (RR) kết hợp và khoảng tin cậy (CI) 95% được tính toán bằng cách sử dụng mô hình tác động ngẫu nhiên.
doi: 10.1371/journal.pone.0052681.g002

Hình 3. Biểu đồ ròng nghiên cứu bệnh chứng và thuần tập về nguy cơ ung thư vú cho nhóm thấp đến trung bình và thấp nhất uống cà phê. Các rủi ro liên quan kết hợp (RR) và khoảng tin cậy 95% (CI) được tính toán bằng cách sử dụng các tác động ngẫu nhiên mô hình.

doi: 10.1371/journal.pone.0052681.g003

dân số và tình trạng mãn kinh. Mẫu tương đối nhỏ kích thước ở Châu Á và sự khác biệt trong định nghĩa về mãn kinh trạng thái có thể đóng góp vào kết quả.

Các cơ chế mà cà phê có thể ảnh hưởng đến ung thư vú- nguồn gốc ráo phíc tạp và vẫn chưa rõ ràng. Cà phê có thể cả hai kích thích và ngăn chặn sự phát triển của các khối u tuyến vú trong ống nghiệm [49,50]. Cà phê có thể chứa các hợp chất khác nhau ảnh hưởng đến ung thư vú của các loại phụ ER khác nhau. Ví dụ, cà phê đã được chứng minh là đóng góp đáng kể vào mức huyết tương enterolactone [51], một phytoestrogen được báo cáo là có liên quan đến giảm đáng kể nguy cơ ung thư vú âm tính với ER [52]. Các sự hiện diện của các hợp chất như vậy đặc biệt làm giảm nguy cơ Ung thư vú âm tính với ER có thể góp phần vào kết quả của chúng tôi là ER-phân tích nhóm con phù định.

Có 5 nghiên cứu [9,10,12,13,16] trong phân tích nhóm con của chúng tôi theo tình trạng ER, nhưng một nghiên cứu bệnh chứng dựa trên dân số đã báo cáo của Li và cộng sự [9], đã tính đến kết quả của chúng tôi về một liên kết nghịch giũa lượng cà phê và nguy cơ ung thư vú âm tính với ER. Trong nghiên cứu Thụy Điển được điều chỉnh đa biến này, RR tổng hợp của ER-ung thư vú âm tính đối với phụ nữ sau mãn kinh uống hơn năm tách cà phê mỗi ngày là 0,43 (KTC 95% 0,25–

0,72). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu thuần tập lớn được báo cáo bởi Ishitani và cộng sự [11], có một mối liên hệ tích cực đáng kể giữa caffeine tiêu thụ và nguy cơ phát triển âm tính với thụ thể estrogen và ung thư vú âm tính với thụ thể progesterone (ER2PR2) theo tình trạng thụ thể hormone. Một nghiên cứu thuần tập khác [30], không tìm thấy mối liên hệ đáng kể nào giữa việc tiêu thụ caffeine và nguy cơ ung thư vú theo tình trạng thụ thể hormone. Bageman và cộng sự [53], đã nghiên cứu ảnh hưởng tiềm năng của kiểu gen CYP1A2 đối với mối quan hệ giữa tiêu thụ cà phê và ung thư vú nguy cơ ở những bệnh nhân âm tính với ER. Mặc dù kiểu gen CYP1A2 Các tác giả lưu ý rằng một mình không ảnh hưởng đến nguy cơ ung thư vú, tiêu thụ cà phê (S 2 tách mỗi ngày) kết hợp với Kiểu gen CYP1A2 * 1F A / A có liên quan với tỷ lệ lớn hơn của khối u ER2 trong số những bệnh nhân bị ung thư vú ở nghiên cứu dựa trên dân số (OR = 4,2; KTC 95%, 1,9–9,3; P = 0,0002). Mặc dù kết quả có vẻ không nhất quán, có thể là do các biến khác nhau liên quan đến cà phê được đo lường. Ví dụ, caffeine chỉ là một trong số nhiều hợp chất khác nhau có trong cà phê, và do đó lượng caffeine có lẽ không phải là sự thay thế hợp lệ cho đo lường tổng ảnh hưởng của việc tiêu thụ cà phê. Ngoài ra, sự khác biệt có thể là do các yếu tố khác liên quan đến cà phê

Trang 5

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú

Bảng 1. Kết quả chính của phân tích tổng hợp.

Nhóm	Số lượng nghiên cứu	Rủi ro tương đối (KTC 95%)	Không đồng nhất	Tối :	Giá trị P
Cao nhất so với thấp nhất					
Tất cả các nghiên cứu	26	0,96 (0,93–1,00)	0,0%	0,769	
Thiết kế nghiên cứu					
Tất cả các nghiên cứu thuần tập	16	0,98 (0,93–1,02)	0,0%	0,736	
Tất cả các nghiên cứu bệnh chứng	10	0,93 (0,86–1,00)	0,0%	0,644	
Khu vực địa lý					

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú: Phân tích tổng hợp cập nhật

Châu Âu	12	0,96 (0,90–1,02)	0,0%	0,780
Hoa Kỳ	11	0,97 (0,92–1,01)	0,0%	0,703
Châu Á	3	0,92 (0,64–1,33)	58,1%	0,092
Tình trạng thụ thể estrogen (ER)				
ER âm tính	5	0,81 (0,67–0,97)	26,1%	0,211
ER dương tính	5	1,01 (0,93–1,09)	0,0%	0,909
Tình trạng mãn kinh				
Tiền mãn kinh	5	1,00 (0,72–1,40)	58,3%	0,048
Tiền mãn kinh	5	0,92 (0,79–1,09)	20,4%	0,285
Thấp điển trung bình so với thấp nhất				
Tất cả các nghiên cứu	23	0,99 (0,95–1,04)	67,8%	0,000
Thiết kế nghiên cứu				
Tất cả các nghiên cứu thuần tập	15	0,98 (0,95–1,01)	22,7%	0,201
Tất cả các nghiên cứu bệnh chứng	số 8	1,01 (0,90–1,13)	83,3%	0,000
Khu vực địa lý				
Châu Âu	11	1,00 (0,92–1,08)	74,8%	0,000
Hoa Kỳ	9	1,00 (0,95–1,04)	47,3%	0,056
Châu Á	3	0,98 (0,69–1,41)	82,7%	0,003
Tình trạng mãn kinh				
Tiền mãn kinh	2	0,94 (0,83–1,07)	0,0%	0,638
Tiền mãn kinh	2	0,99 (0,90–1,09)	0,0%	0,910
Tăng 2 ly / ngày				
Tất cả các nghiên cứu	23	0,98 (0,97–1,00)	0,0%	0,795
Thiết kế nghiên cứu				
Tất cả các nghiên cứu thuần tập	15	0,98 (0,97–1,00)	0,0%	0,554
Tất cả các nghiên cứu bệnh chứng	số 8	0,98 (0,96–1,00)	0,0%	0,802
Khu vực địa lý				
Châu Âu	11	0,98 (0,97–1,00)	0,0%	0,920
Hoa Kỳ	9	0,98 (0,96–1,01)	1,6%	0,421
Châu Á	3	0,98 (0,69–1,41)	49,1%	0,140
Tình trạng mãn kinh				
Tiền mãn kinh	2	0,91 (0,81–1,03)	44,7%	0,179
Tiền mãn kinh	2	0,93 (0,77–1,13)	86,0%	0,008

doi: 10.1371/journal.pone.0052681.t001

uống, chẳng hạn như phương pháp ủ, loại đậu và caffeine

Nội dung. Liên quan đến cỡ mẫu tương đối nhỏ, chúng tôi không thể loại trừ khả năng những phát hiện của chúng tôi trong một số nhóm con có thể là kết quả của cơ hội. Cần thêm nhiều nghiên cứu để bác bỏ hoặc xác nhận các liên kết mà chúng tôi đã quan sát thấy trong một số nhóm con.

Phân tích tổng hợp hiện tại có một số lợi thế. Đầu tiên tổng số trường hợp được đưa vào phân tích tổng hợp là đáng kể ($n = 49497$ trường hợp). RR tổng hợp của ung thư vú đối với cà phê lượng ăn vào phù hợp với những gì trong phân tích tổng hợp trước đó

trong đó có 25250 trường hợp [8]. Thứ hai, chúng tôi quan sát thấy một nghịch đảo mối liên quan giữa uống cà phê và nguy cơ vú âm tính với ER ung thư. Ung thư vú được đặc trưng bởi sự không đồng nhất về gen, bao gồm các loại khối u khác nhau với các đặc điểm sinh học riêng biệt và các hành vi lâm sàng. Vì vậy, nó chỉ ra rằng các nhà nghiên cứu cần chi tiết các thông số bệnh lý lâm sàng trong các nghiên cứu trong tương lai. Ngày thứ ba, chúng tôi đã tìm thấy rất ít bằng chứng về sự sai lệch khi xuất bản trong phân tích tổng hợp này.

Bất chấp những ưu điểm này, một số hạn chế trong phân tích tổng hợp của chúng tôi nên được thừa nhận. Thứ nhất, phân loại sai lượng cà phê

Hình 4. Biểu đồ rừng nghiên cứu nhóm bệnh và nhóm chứng về nguy cơ ung thư vú khi uống hai tách cà phê mỗi ngày.
Các rủi ro hàng (RR) kết hợp và khoảng tin cậy (CI) 95% được tính toán bằng cách sử dụng mô hình tác động ngẫu nhiên.
doi: 10.1371/journal.pone.0052681.g004

và do đó, các thành phần cà phê bị phân loại sai là không thể tránh khỏi do tự lượng báo cáo. Thứ hai, phân tích tổng hợp không thể giải quyết các vấn đề với các yếu tố gây nhiều có thể có hưởng trong các nghiên cứu bao gồm. Thứ ba, mặc dù nhiều nghiên cứu đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư vú, các biến không do lường được có thể cũng có ảnh hưởng đến kết quả của các nghiên cứu cá nhân. Thứ tư, không phải tất cả các nghiên cứu đã được đưa vào để phân tích liều-dáp ứng do thiếu dữ liệu. Thứ năm, các nghiên cứu bao gồm trong phân tích tổng hợp này hầu hết là được tiến hành ở Châu Âu, Hoa Kỳ và Châu Á. Vì thế, nghiên cứu bổ sung trong các quần thể khác được đảm bảo để tổng quát hóa những phát hiện. Thứ sáu, khuynh hướng công bố tiềm năng có thể ảnh hưởng đến phát hiện, nhưng ít bằng chứng về sự thiên lệch công bố được quan sát. Cuối cùng, kết quả của phân tích tổng hợp trong một số phân nhóm (ví dụ: tình trạng thụ thể estrogen và tình trạng mầm kinh) cần thêm dữ liệu tra, vì dữ liệu hạn chế.

Kết luận, phân tích tổng hợp của chúng tôi cho thấy rằng lượng cà phê tiêu thụ không liên quan đến nguy cơ ung thư vú nói chung. Tuy nhiên,

Người giới thiệu

- Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Thống kê Ung thư Toàn cầu, 2002. CA Ung thư J Clin 55: 74–108.

PLOS MỘT | www.plosone.org

dữ liệu cho thấy rằng tiêu thụ nhiều cà phê có thể làm giảm nguy cơ Ung thư vú âm tính với ER, nhưng những phát hiện này có thể là do cơ hội và cần bảo nghiên cứu thêm.

Thông tin hỗ trợ

Danh sách kiểm tra S1 Một danh sách kiểm tra bản thảo gồm 27 mục. (DOC)

Bảng S1 Đặc điểm tóm tắt của các nghiên cứu được đưa vào phân tích tổng hợp. (DOC)

Sự đóng góp của tác giả

Xây dựng và thiết kế các thí nghiệm: JHT XJL. Thực hiện thí nghiệm: XJL ZJR. Đã phân tích dữ liệu: JHZ JHT XJL. Đã đóng góp thuốc thử / vật liệu / dụng cụ phân tích: JWQ JZW MHJ. Bài báo đã viết: XJL.

- Scalbert A, Williamson G (2000) Chế độ ăn uống và sinh khả dụng của polyphenol. J Nutr 130: 2073–2085.

Trang 7

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú

- Allred KF, Yackley KM, Vanamala J, Allred CD (2009) Trigonelline là một cuộn tiêu thụ chất phytoestrogen trong hạt cà phê. J Nutr 139: 1833–1838.
- Welsch CW, Scieszka KM, Senn ER, Dehoog JV (1983) Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine), một chất xúc tiến ôn hòa của động vật có vú chuột gây ra bởi DMBA chất sinh ung thư tuyển. Int J Cancer 32 (4): 479–484.
- Olsen A, Knudsen KE, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, et al. (2004) Huyết tương enterolactone và tỷ lệ mắc ung thư vú theo tình trạng thụ thể estrogen. Ung thư Đầu ấn sinh học Epidemiol Trước 13: 2084–2089.
- Lee WJ, Zhu BT (2006) Úc chế quá trình methyl hóa DNA bằng axit caffeine và axit chlorogenic, hai polyphenol trong cà phê chứa catechol phổ biến. Carcinogenesis 27: 269–277.
- Arab L (2010) Bằng chứng dịch tễ học về cà phê và ung thư. Nutr Cancer 62: 271–283.
- Tang N, Zhou B, Wang B, Yu R (2009) Tiêu thụ cà phê và nguy cơ vú ung thư: một phân tích siêu học. Am J Sán Gynecol 200: 290.e1–290.e9.
- Li J, Seibold P, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Liu J, et al. (2011) Cà phê tiêu thụ làm tăng đối nguy cơ ung thư vú âm tính với thụ thể estrogen. nhũ hoa Nghiên cứu ung thư 13 (3): R49.
- Boggs DA, Palmer JR, Stampfer MJ, Spiegelman D, Adams-Campbell LL, et al. (2010) Uống trà và cà phê liên quan đến nguy cơ ung thư vú ở người da đen. Nghiên cứu sức khỏe phụ nữ. Kiểm soát Nguyên nhân Ung thư 21 (11): 1941–1948.
- Ishitani K, Lin J, Manson JE, Buring JE, Zhang SM (2008) Caffeine Tiêu thụ và Nguy cơ mắc ung thư vú trong một nhóm nghiên cứu tiềm năng lớn. Danh bạ. Arch Intern Med 168 (18): 2022–2031.
- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A (2009) Tiêu thụ cà phê và trà đen và nguy cơ ung thư vú do tình trạng thụ thể estrogen và progesterone ở người Thụy Điển đối quân. Kiểm soát Nguyên nhân Ung thư 20: 2039–2044.
- Gierach GL, Freedman ND, Andaya A, Hollenbeck AR, Park Y, et al. (2012) Uống cà phê và nguy cơ ung thư vú trong Nghiên cứu Sức khỏe và Chế độ ăn uống NIH-AARP đối quân. Int J Cancer 131: 452–460.
- Pathy NB, Peeters P, Van Gils C, Beulens JW, Van Der Graaf Y, et al. (2010) Uống cà phê và trà và nguy cơ ung thư vú. Điều trị ung thư vú 121: 461–467.
- Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, Lindahl B, Guelpen BV (2010) Tiêu thụ cà phê đã được lọc và dùn sói và nguy cơ mắc bệnh ung thư: một nghiên cứu dự đoán hệ tương lai. Kiểm soát Nguyên nhân Ung thư 21: 1533–1544.
- Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A (2002) Cà phê, trà và caffeine tiêu thụ và tỷ lệ mắc ung thư vú trong một nhóm thuần túy phụ nữ Thụy Điển. Ann Epidemiol 12: 21–6.
- Suzuki Y, Tsutsumi Y, Nakaya N, Suzuki Y, Koizumi Y, et al. (2004) Trà xanh và nguy cơ ung thư vú: phân tích góp hai nghiên cứu tiền lứa ở Nhật Bản. Br J Ung thư 90: 1361–3.
- Hirvonen T, Mennen LI, de Bree A, Castelton K, Galan P, et al. (2006) Tiêu thụ đồ uống giàu chất chống oxy hóa và nguy cơ ung thư vú ở người Pháp dân bà. Ann Epidemiol 16: 503–8.
- Gammie D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, Van Dam RM, et al. (2008) Cà phê, trà, caffeine và nguy cơ ung thư vú: theo dõi trong 22 năm. Int J Cancer 122: 2071–6.
- Rosenberg I, Miller DR, Helmrich SP, Kaufman DW, Schottenfeld D, et al. (1985) Ung thư và việc uống cà phê. Am J Epidemiol 122: 391–9.
- Lubin J, Ron E, Wax Y, Modan B (1985) Cà phê và methylxanthin và ung thư vú: một nghiên cứu bệnh chứng. J Natl Cancer Inst 74: 569–73.
- La Vecchia C, Talamini R, Decarli A, Franceschi S, Parazzini F, và cộng sự. (1986) Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú. Giải phẫu 100: 477–81.
- Ewertz M, Gill C (1990) Yếu tố chế độ ăn uống và nguy cơ ung thư vú ở Đan Mạch. Int J Cancer 46: 779–84.
- Tavani A, Pagnolato A, La Vecchia C, Favero A, Franceschi S (1998) Cà phê tiêu thụ và nguy cơ ung thư vú. Eur J Cancer Trước 7: 77–82.
- Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Hankin J, Pike MC (2003) Trà xanh và nguy cơ ung thư vú ở người Mỹ gốc Á. Int J Cancer 106: 574–9.
- Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, Jayaprakash V, McCann SE, et al. (2006) Tiêu thụ cà phê, chứ không phải trà đen, có liên quan đến việc giảm nguy cơ ung thư vú thời kỳ tiền mãn kinh. J Nutr 136: 166–71.
- Le MG (1985) Tiêu thụ cà phê, bệnh vú lành tính và ung thư vú. Am J Epidemiol 122: 721.
- Katsouyanni K, Trichopoulou D, Boyle P, Xirouchaki E, Trichopoulou A, et al. (1986) Chế độ ăn uống và ung thư vú: một nghiên cứu bệnh chứng ở Hy Lạp. Int J Cancer 38: 815–20.
- Jacobsen BK, Bjelke E, Kvâle G, Heuch I (1986) Uống cà phê, tỷ lệ tử vong, và tỷ lệ mắc ung thư: kết quả từ một nghiên cứu tiền lứa của Na Uy. J Natl Cancer Inst 76: 823–31.
- Levi F, La Vecchia C, Gule C, Negri E (1993) Các yếu tố chế độ ăn uống và ung thư vú

Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú: Phân tích tổng hợp cập nhật

16. Fagherazzi G, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I (2011) Không có mối liên hệ nào giữa việc tiêu thụ cà phê, trà hoặc caffeine và vú nguy cơ ung thư trong một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu. *Dinh dưỡng sức khỏe cộng đồng* 14 (7): 1315–1320.
17. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A (2007) Nhiều lời khuyên về nothing: so sánh hiệu suất của các phương pháp phân tích tổng hợp với hiêm sự kiện. *Thống kê* 26 (1): 53–77.
18. Orsini N, Bellucco R, Greenland S (2006) Bình phương nhỏ nhất tổng quát cho xu hướng ước tính dữ liệu đáp ứng liều lượng hợp. *Stata J* 6: 40–57.
19. Greenland S, Longnecker MP (1992) Các phương pháp ước tính xu hướng từ dữ liệu phản ứng liều tóm tắt, với các ứng dụng để phân tích tổng hợp. *Am J Epidemiol* 135: 1301–9.
20. Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ (1992) Một nghiên cứu tiền năng về caffeine, cà phê, trà và ung thư vú (Trâu tương). *Am J Epidemiol* 136: 1000–1.
21. McLaughlin CC, Mahoney MC, Nasca PC, Metzger BB, Baptiste MS, et al. (1992) Ung thư vú và tiêu thụ methylxanthine. Kiểm soát nguyên nhân ung thư 3: 175–8.
22. Mannisto S, Pietinen P, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M (1999) Chế độ ăn uống và nguy cơ ung thư vú trong một nghiên cứu bệnh chứng: mối đe dọa của bệnh tật có ảnh hưởng đến thiên vị thu hồi? *J Clin Diet* 16: 52: 429–39.
23. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis được phát hiện bằng một bài kiểm tra đồ họa, đơn giản. *BMJ* 315: 629–34.
24. Vatten LJ, Solvoll K, Loken EB (1990) Tiêu thụ cà phê và nguy cơ vú ung thư. Một nghiên cứu tiền cứu trên 14.593 phụ nữ Na Uy. *Br J Cancer* 62: 267–70.
25. Hoyer AP, Engholm G (1992) Lipid huyết thanh và nguy cơ ung thư vú: một nghiên cứu thuần tập của 5.207 phụ nữ Đan Mạch. Kiểm soát Nguyên nhân Ung thư 3: 403–8.
26. Folsom AR, McKenney DR, Bissigard KM, Kushi LH, Người bản TA (1993) Không mối liên quan giữa lượng caffeine và tỷ lệ mắc ung thư vú sau mãn kinh trong Nghiên cứu Sức khỏe Phụ nữ Iowa. *Am J Epidemiol* 138: 380–3.
27. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, et al. (1999) Đầu nành thực phẩm và nguy cơ ung thư vú: một nghiên cứu tiền cứu ở Hiroshima và Nagasaki, Nhật Bản. *Br J Ung thư* 81: 1248–56.
43. Stensvold I, Jacobsen BK (1994) Cà phê và ung thư: một nghiên cứu tiền cứu về 43.000 đàn ông và phụ nữ Na Uy. *Kiểm soát Nguyên nhân Ung thư* 5: 401–8.
44. Rosenblatt KA, Thomas DB, Jimenez LM, Fish B, McTierman A, et al. (1999) Mối quan hệ giữa chế độ ăn uống và ung thư vú ở nam giới (Hoa Kỳ). *Ung thư* Kiểm soát Nguyên nhân 10: 107–13.
45. Johnson KCC, Pan S, Mao Y (2002) Dịch tễ học của Cơ quan đăng ký ung thư Canada Nhóm nghiên cứu. Các yếu tố nguy cơ của ung thư vú nam ở Canada, 1994–1998. *Eur J Cancer* Trước 11: 253–63.
46. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, et al. (2006) Ánh hưởng của các yếu tố lối sống được lựa chọn về nguy cơ ung thư vú và ung thư buồng trứng trong đột biến BRCA1 người vận chuyển từ Ba Lan. *Điều trị Ung thư* Vú 95: 105–9.
47. Nkondjock A, Ghadirian P, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch H, et al. (2006) Tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú giữa BRCA1 và BRCA2 chất mang đột biến. *Int J Cancer* 118: 103–7.
48. Kotsopoulos J, Ghadirian P, El-Sohemy A, Lynch HT, Snyder C, et al. (2007) Kiểu gen CYP1A2 điều chỉnh mối liên hệ giữa việc tiêu thụ cà phê và nguy cơ ung thư vú giữa những người mang đột biến BRCA1. *Cancer Epidemiol Dầu ăn sinh học* Trước 16: 912–6.
49. VanderPloeg LC, Welsch CW (1991) Sự ứ chẽ bởi caffeine của hormone buồng trứng-gây ra sự hình thành khối u tuyến vú ở chuột GR cái. *Lá thư ung thư* 56: 245–50.
50. Wolfson D, Welsch CW (1990) Caffeine và sự phát triển bình thường, Mô vú người lành tính và ung thư: mối quan hệ? *J Med* 21: 225–50.
51. Horner NK, Kristal AR, Prunty J, Skor HE, Potter JD, et al. (2002) Âm kiêng yếu tố quyết định của enterolactone huyết tương. *Dầu ăn sinh học ung thư* Epidemiol Trước đó 11: 121–126.
52. Olsen A, Knudsen KE, Thomassen BL, Loft S, Stripp C, et al. (2004) Huyết tương enterolactone và tỷ lệ mắc ung thư vú theo tình trạng thụ thể estrogen. *Ung thư* Dầu ăn sinh học Epidemiol Trước 13: 2084–2089.
53. Bageman E, Ingvar C, Rose C, Jernstrom H (2008) Tiêu thụ cà phê và Kiểu gen CYP1A2 * 1F Điều chỉnh độ tuổi khi chẩn đoán ung thư vú và Estrogen Trạng thái Receptor. *Dầu ăn sinh học ung thư* Epidemiol Trước 17: 895–901.