

ENDOKRİN BOZUCULAR VE KANSER

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND CANCER

Ömer Dizdar

Atıf için: Dizdar, Ömer (2022). Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri. K. Şahin ve H. F. Keleştemur (Eds.). Endokrin Bozucular ve Sağlık (s. 133-144). Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch08.

ENDOKRİN BOZUCULAR VE KANSER

Prof. Dr. Ömer Dizdar

Hacettepe Üniversitesi

Özet

Endokrin bozucular hormonların sentezinde, metabolizmasında ya da hedef organlardaki etkilerinde bozulmalara neden olan kimyasal maddelerdir. Hücre düzeyinde yapılan in-vitro çalışmalar, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, insanlarda sınırlı sayıdaki gözlemsel çalışmalar bu kimyasalların önemli sağlık sorunları oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bu sorunların en önemlilerinden biri de kanserdir. Güncel çalışmalar özellikle hormon ilişkili erkek ve kadın üreme sistemi kanserleri ile endokrin bozucular arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Son yıllarda endüstrileşmiş ülkelerde bazı hormon ilişkili kanserlerin sıklığındaki artış, bu ülkelerde endüstriyel ürünler ya da atıklar yoluyla doğaya yayılan endokrin bozucuların varlığı ve artışı ile ilişkilendirilmektedir. Meme kanseri bunların en başında gelmektedir, ayrıca prostat ve testis kanserleri, over kanseri, karaciğer kanseri ve non-Hodgkin lenfoma gibi kanserlerle endokrin bozucuların ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu derleme kapsamında endokrin bozucular ile kanser ilişkisini gösteren çalışmalar özetlenmiştir. Her ne kadar sebep sonuç ilişkisini net olarak gösteren güvenilir veriler kısıtlı olsa da bu çalışmalarda ortaya konan bulgular endokrin bozucuların kanser riskini artırabileceğini ve bu konuda önlem alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler

Endokrin Bozucular, Kanser, Maruziyet, Hormon, Toksikite

ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS AND CANCER

Abstract

Endocrine disrupting chemicals are substances which interfere with hormone biosynthesis, metabolism and effects on target organs. In-vitro studies at cellular level, experimental animal models as well as limited number of observational studies in humans show that these chemicals may result in important health consequences. One of the major consequences of endocrine disrupting chemicals is cancer. Recent studies showed that endocrine disrupting chemicals were associated with increased risk of hormone related cancers, particularly including male and female reproductive system cancers. The rise in the incidence of hormone related cancers in industrialized populations might be associated with increased exposure to endocrine disrupting chemicals through industrial products or wastes contaminating our environment, i.e. soil, water, and food. Breast cancer is one of the most important hormone related cancers associated with endocrine disrupting chemicals. Studies also showed other cancers including prostate cancer, testicular cancer, ovarian cancer , liver cancer and non-Hodgkin lymphoma to be associated with exposure to these chemicals. In this review, we aimed to evaluate the studies on the association between endocrine disrupting chemicals and cancer. Although data clearly showing the causality between these substances and cancer is limited, emerging findings indicate that these chemicals may increase the risk of various hormone-related cancers and appropriate preventive measures should be taken to minimize associated health problems.

Keywords

Endocrine Disrupting Chemicals, Cancer, Exposure, Hormone, Toxicity

Giriş

Endokrin bozucular hormonların etkilerine bir noktada olumsuz etkileyen kimyasallar ya da kimyasal karışımlara verilen isimdir. Doğada endokrin sistem üzerine etkileri olan yüzlerce kimyasal madde tanımlanmıştır. Ancak bunların bir kısmının etkilerinin daha belirgin olması ve yaygın olarak kullanılması nedeniyle üzerinde daha fazla çalışma yapılmıştır. Bu kimyasalların fetal hayattan erişkin döneme kadar her aşamada homeostazı bozduğu, özellikle üreme sağlığı ile ilgili olumsuz etkileri olabileceği bilinmektedir. Bir kimyasal maddenin endokrin bozucu olarak sınıflandırılması için sahip olması gereken ana özellikler belirlenmiştir. Buna göre endokrin bozucular hormon biyosentezi, depolanması, salınımı, hedef organ reseptörlerine bağlanması, ilgili sinyal ileti yollarına etkileri ve gen transkripsiyonuna etkileri basamaklarından herhangi birinde ya da birkaçında olumsuz etki oluşturan maddelerdir. Bu basamaklardan bazıları karsinogeneze de önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla endokrin sistem üzerindeki bu etkiler bazı “endokrin ilişkili” kanserlerin sıklığında da artışla ilişkili bulunmuştur.

Kanser hem dünyada hem de ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedeni kalp damar hastalıkları ve kanserdir. Ülkemizde her yıl 230,000’den fazla kişi kanser tanısı almaktadır, yaklaşık yüz bin kişi kanser nedeniyle ölmektedir ve bu sayı her yıl giderek artmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanserler meme kanseri, tiroid kanseri ve kolorektal kanser iken erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanserdir. Görüldüğü gibi hormon ilişkili kanserler olarak tabir edebileceğimiz meme, prostat ve tiroid kanseri ülkemizde de tüm kanserlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve bu kanserler literatürde de endokrin bozucuların en sık ilişkilendirildiği kanserlerdir.

Karsinogenez süreci çok basamaklı ve uzun süreli bir süreçtir. Hem genetik hem çevresel faktörler etkileşerek kanser gelişiminde rol oynar. Karsinojenlerin temel özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir (Smith vd., 2016). Endokrin bozucular bu karsinogenez mekanizmalarının biri/birkaçı üzerinden etki ederek karsinogenezi tetikleyebilirler, devam eden karsinojenik süreçlerde kolaylaştırıcı rol oynarlar ya da hücreleri eksojen karsinojenlerin hasarına daha duyarlı hale getirebilirler.

Tablo 1. Karsinojenlerin temel özellikleri

1. Elektrofilik yapıda olup DNA ile etkileşebilirler
2. DNA hasarına neden olurlar (genotoksisite)
3. DNA replikasyonu ya da tamirini bozarlar
4. Epigenetik değişikliklere neden olabilirler
5. Oksidatif strese neden olup oksijen radikalleri oluşturarak hücre hasarına neden olurlar
6. Kronik inflamasyona neden olabilirler
7. Bağışıklık sistemini baskırlar
8. Reseptör aracılı etkileri modifiye ederler (östrojen reseptörü, androjen reseptörü)
9. Hücre ölümünü engellerler (immortalizasyon)
10. Hücre proliferasyonunu tetiklerler, hücre replikasyonu, hücre siklusu kontrolü ve anjiyogeneze ilişkili büyüme faktörlerini ve sinyal ileti yollarını etkilerler

Son yıllarda meme kanseri, endometrium, over, testis, prostat ve tiroid kanserleri gibi hormon duyarlı kanserlerin sıklığında artış görülmektedir. Her ne kadar bunun nedenlerinden biri kanser tarama testlerinin yaygınlaşması olsa da yine de sadece bununla izah edilemeyecek düzeyde bir artış söz konusudur. Endokrin bozucuların kanserle ilişkisi konusunda en çok araştırılan kanserler meme, prostat ve testis kanserleridir.

I. Meme Kanseri

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Östrojen maruziyeti meme kanseri riskini artırır. Bu nedenle kadınlarda erkeklere oranla 100 kat daha sık görülür. Endojen östrojen düzeyinin yüksekliği meme kanseri riskini artırırken, kombine östrojen/progesteron içeren hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptifler, obezite ve alkolün yine dolaylı olarak östrojen düzeylerini artırarak meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (Loibl, Poortmans, Morrow, Denkert, & Curigliano, 2021). Meme bezinin gelişimi, farklılaşması, süt salgılaması ve regresyonu tamamen hormon etkisi altındadır. Özellikle prenatal dönem, puberte ve gebelik dönemi memenin eksojen hasara en açık olduğu dönemlerdir ve bu dönemlerde olan endokrin bozucu maruziyeti ciddi toksisiteye, fonksiyon bozukluğuna ve kansere neden olabilir. Kansere ilişkili veriler genellikle kemirgen çalışmalarından ve gözlemsel epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir. Meme kanseri oluşturma mekanizmaları kesin olarak anlaşılabilmiş değildir çünkü birçok kimyasala eşzamanlı maruziyet olmaktadır, obezite, alkol, sigara ve diğer birçok karıştırıcı faktörün etkisini artırmak zordur, uygun in-vitro test sistemleri mevcut değildir ve maruziyet ile kanser gelişimi arasında geçen süre insanda 40-50 yılı bulabilmektedir (Wan, Co, & El-Nezami, 2021). Meme kanseri ile ilişkisi olduğu çalışmalarla gösterilen bazı endokrin bozucu maddeler şunlardır:

Dietil stilbesterol (DES): DES'in yaygın olarak bilinen vajen ve serviks şeffaf hücreli karsinomu riskini artırmasının yanı sıra meme kanseri riskini artırdığına dair de çalışmalar vardır (Huo, Anderson, Palmer, & Herbst, 2017). Doğum öncesi maruziyetin meme tümörlerinin sıklığını artırdığı farelerde gösterilmiştir. İnsanlarda da doğum öncesi maruziyetin meme kanseri riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Dioksin: İnsan sağlığı için risk oluşturan 30'a yakın dioksin bileşiğinden en toksik olanı tetraklorodibenzodoksindir (TCDD). Anti-östrojenik etkileriyle meme gelişimini olumsuz etkiler. Hayvan çalışmalarında prenatal maruziyetin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Desaulniers et al., 2001). İnsanda ise özellikle erken çocukluk çağında maruziyetin meme kanseri riskini artırabileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır (Warner et al., 2002).

Diklordifeniltrikloretan (DDT): DDT östrojenik bir bileşik olup hem fare çalışmalarında hem de insanda özellikle prepubertal dönemde maruziyetin ileri yaşlarda meme kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar vardır. Bununla birlikte DDT'nin aldrin, DDD, DDE gibi bazı metabolitlerinin daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Boada et al., 2012).

Bisfenol A (BPA): BPA östradiol ile benzer kimyasal yapıdadır ve östrojen reseptörüne bağlanarak etki eder. Meme kanseri hücre serilerinde proliferasyonu artırdığı, hayvan çalışmalarında da genellikle preneoplastik meme lezyonlarını artırabildiği gösterilmiştir (Murray, Maffini, Ucci, Sonnenschein, & Soto, 2007). İnsanlarda ise meme kanserli hastalarda serum ya da idrar BPA düzeyleri ile meme kanseri riski arasında ilişki gösterilememiştir (Seachrist et al., 2016). Ancak tanı almış kişilerde spot ölçümler yerine perinatal dönem gibi yüksek riskli zamanlarda maruziyetin ölçülmesi daha doğru olabilir.

Fitalatlar: İnsanlarda meme kanserli hastalarda idrar fitalat konsantrasyonunun sağlıklı kişilerden yüksek olduğu, hayvanlarda ise doğum öncesi maruziyetin glandüler hücrelerde proliferasyonu artırabildiği gösterilmiştir (Gore et al., 2015).

II. Prostat Kanseri

Prostat bezi embriyonik gelişimi, büyümesi, fonksiyonları tamamen androjen bağımlı bir organdır. Prostat hücreleri başta androjen reseptörü olmak üzere östrojen reseptörü, retinoik asit reseptörü gibi daha birçok reseptör eksprese eder. Prostat kanserinin oluşumu ve ilerlemesinde hem androjenler hem östrojen önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla bu hormonların etki ettiği yolaklar üzerine etki eden endokrin bozucular prostat kanseri riskini artırabilmektedir. Prostat kanseri ileri yaşlarda ortaya çıkan bir kanser olduğu için hayatın erken dönemlerinde (fetal,

neonatal) olan maruziyetlerin riskini değerlendirmek için çok uzun süreli izlem gereklidir. Amerika'da yapılmış olan Tarımsal Sağlık Araştırmasında ve Kanada'da yine çiftçiler üzerinde yapılan araştırmalarda organofosfat içeren ticari pestisitlerin prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Kachuri et al., 2017; Lerro et al., 2015). NHANES çalışmasında ise prostat kanserli hastalarda serum pestisit düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Xu et al., 2010). Bu kimyasalları vücutta metabolize eden enzimlerle ilişkili bazı gen polimorfizmleri de artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında agent orange, dioksin gibi kimyasalların prostat kanseri riskini artırabildiği gösterilmiştir. İdrarda BPA metabolitlerinin düzeyleri prostat kanserli hastalarda artmış bulunmuştur (Tarapore vd., 2014). BPA'nın prostat kök hücrelerinde ER-alfa üzerinden proliferasyonu tetiklediği gösterilmiştir (Prins et al., 2014). Farelerde ise özellikle perinatal dönemde BPA maruziyetinin estradiolle birlikte uygulandığında prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Erişkin dönemde maruziyet aromataz aktivitesini ve dolayısıyla plazma östradiol düzeylerini artırarak prostat kanseri riskini artırabilir (Castro et al., 2013). Bunların dışında arsenik ve kadmiyum maruziyetinin de epidemiyolojik çalışmalarda artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Kahn, Philippat, Nakayama, Slama, & Trasande, 2020).

III. Tiroid Kanseri

Endokrin bozucuların tiroid fonksiyonlarını etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Tiroid kanseri sıklığı da son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde artmakta ve bu artışta endokrin bozucuların katkısı olabileceği düşünülmektedir. Poliklorlu bifeniller hem aril hidrokarbon reseptörü gibi transkripsiyon faktörleri üzerinden etki ederek onkojenik yolları etkiler hem de tiroid hormon sentezini bozarak hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını etkiler. Yüksek serum düzeylerinin artmış tiroid kanseri riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Bazı fitalat metabolitleri reaktif oksijen radikalleri oluşturarak tiroid homeostazını bozar ve tiroid hücrelerinde proliferasyonu artırarak kanser oluşumunu indükleyebilir. Serum ve idrar BPA düzeylerinin tiroid kanserli hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir. Yine pestisit maruziyetinin tiroid kanseri riskini artırdığı gösteren çalışmalar vardır (Alsen vd., 2021).

IV. Testis Kanseri

Testis kanseri sıklığı da birçok ülkede artış göstermektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar testis germ hücreli tümörlerinin kökeninin fetal döneme uzanabildiğini göstermektedir. Prenatal dönemde endokrin bozuculara maruziyetin testis kanseri riskini kısmen de olsa artırabildiği gösterilmiştir. Prenatal dönemde fitalatlara maruz bırakılan sıçanlarda testiküler disgenez sendromu görülmektedir. Bunun uzun vadede testis kanseri riskini artırabileceği

düşünülmektedir. Anne ve babanın ağır metal ve aromatik hidrokarbon yapıdaki çözücülere mesleki maruziyetinin çocukta testis kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir (Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

V. Diğer Kanserler

Literatürde endokrin bozucularla endometrium ve over kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri ve non-Hodgkin lenfoma gelişimi arasında ilişki olabileceğini gösteren deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur.

Tartışma

Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalarda endokrin bozucuların birçok farklı kanser riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak tüm kanserojen maddelerde olduğu gibi endokrin bozucuların da kanserle neden-sonuç ilişkisini göstermede doğal olarak bazı güçlükler vardır ve bu güçlükler bu çalışmaların kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. En büyük sorunlardan biri endokrin bozuculara maruziyetin süresini ve yoğunluğunu değerlendirmektir. Maruziyet ölçümü bazı çalışmalarda doğrudan bireyleri sorgulama yoluyla, bazılarında serum-idrar metabolitlerinin ölçümü yoluyla yapılmaktadır. Ancak karsinogenez çok uzun vadeli bir süreç olduğu için kanserin ortaya çıkması genellikle maruziyetten uzun yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle aradaki ilişkiyi göstermek mümkün olmayabilir. Öte yandan özellikle yüksek riskli bir dönem olan doğum öncesi maruziyetleri ölçebilmek çok güçtür. Bu kimyasallar doğada çok uzun yıllar kalabildikleri ve gıda ve içme suyu gibi yaygın tüketilen şeyleri kontamine edebildikleri için epidemiyolojik çalışmalarda hiç maruziyeti bulunmayan bir kontrol grubu oluşturabilmek güçtür. Bu nedenle maruziyeti mümkünse internal doz (kimyasalın vücutta oluşturduğu-dönüştürüldüğü aktif metabolit) ölçülerek belirlemek en uygun yöntemdir. Endokrin bozucuların olumsuz etkileri klasik doz yanıt eğrisine uymamakta, çok düşük dozlarda dahi olumsuz etkileri görülebilmektedir. Karsinogenezde dış etkenlerin yanı sıra bireysel genetik faktörler de çok önemlidir. Bu nedenle aynı etkene aynı dozda ve sürede maruz kalan bireylerde kanser riski farklı olabilmektedir. Bazı endokrin bozucular epigenetik değişikliklere neden olabilmekte ve bu yolla olumsuz etkileri maruz kalan bireyde değil bir sonraki kuşakta görülebilmektedir. Bu nedenle de maruziyetin izini sürebilmek ve neden-sonuç ilişkisi kurabilmek mümkün olmayabilir. Karsinojenlere maruziyet hiçbir zaman tek başına olmamakta, bireyler yaşamları boyunca yüzlerce farklı kimyasala maruz kalabilmektedir. Bu kadar farklı etkeni bir çalışmada analiz ederek bir sonuca ulaşmak oldukça güçtür.

Sonuç

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen epidemiyolojik veriler, prelinik ve klinik araştırmalar, kanser dışındaki diğer hastalıklardan elde edilen patofizyolojik veriler endokrin bozucuların bazı hormon ilişkili kanserlerin riskini büyük olasılıkla arttırdığını göstermektedir. Bireysel olarak kanser riskini azaltmak için endokrin bozuculardan olabildiğince uzak durmak çok önemlidir ancak bu kimyasalların büyük bir kısmı için bu mümkün olamayabilir çünkü bunlar hayatımızın birçok alanında kullanılan eşyalar, malzemeler, gıda saklama kapları, endüstriyel ürünler ve atıklar yoluyla gıdalar ve içme sularının kontaminasyonu yoluyla vücuda alınabilmektedir. Bu nedenle endokrin bozucuların risk değerlendirmesi, endüstriyel ürünlerde uygun biçimde ve miktarda kullanımı, atıkların doğru yönetiminin standartları merkezi otorite tarafından bilimsel veriler ışığında ve uluslararası kuruluşlarla koordine olarak belirlenmeli ve denetlenmelidir.

Kaynakça / References

- Alsen, M., Sinclair, C., Cooke, P., Ziadkhanpour, K., Genden, E., & van Gerwen, M. (2021). Endocrine Disrupting Chemicals and Thyroid Cancer: An Overview. *Toxics*, 9(1). doi:10.3390/toxics9010014
- Boada, L. D., Zumbado, M., Henriquez-Hernandez, L. A., Almeida-Gonzalez, M., Alvarez-Leon, E. E., Serra-Majem L., & Luzardo, O. P. (2012). Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environ Health*, 11, 28. doi:10.1186/1476-069X-11-28
- Castro, B., Sanchez, P., Torres, J. M., Preda, O., del Moral, R. G., & Ortega, E. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5alpha-reductase isozymes in rat prostate. *PLoS One*, 8(2), e55905. doi:10.1371/journal.pone.0055905
- Desaulniers, D., Leingartner, K., Russo, J., Perkins, G., Chittim, B. G., Archer, M. C., . . . Yang, J. (2001). Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p-p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environ Health Perspect*, 109(7), 739-747. doi:10.1289/ehp.01109739
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., . . . Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 30(4), 293-342. doi:10.1210/er.2009-0002
- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., . . . Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 36(6), E1-E150. doi:10.1210/er.2015-1010
- Huo, D., Anderson, D., Palmer, J. R., & Herbst, A. L. (2017). Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up. *Gynecol Oncol*, 146(3), 566-571. doi:10.1016/j.ygyno.2017.06.028
- Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, 17(1), 343. doi:10.1186/s12885-017-3346-x
- Kahn, L. G., Philippat, C., Nakayama, S. F., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(8), 703-718. doi:10.1016/S2213-8587(20)30129-7

- Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., . . . Beane Freeman, L. E. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*, 72(10), 736-744. doi:10.1136/oemed-2014-102798
- Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigliano, G. (2021). Breast cancer. *Lancet*, 397(10286), 1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
- Murray, T. J., Maffini, M. V., Ucci, A. A., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol*, 23(3), 383-390. doi:10.1016/j.reprotox.2006.10.002
- Prins, G. S., Hu, W. Y., Shi, G. B., Hu, D. P., Majumdar, S., Li, G., . . . van Breemen, R. B. (2014). Bisphenol A promotes human prostate stem-progenitor cell self-renewal and increases in vivo carcinogenesis in human prostate epithelium. *Endocrinology*, 155(3), 805-817. doi:10.1210/en.2013-1955
- Seachrist, D. D., Bonk, K. W., Ho, S. M., Prins, G. S., Soto, A. M., & Keri, R. A. (2016). A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol*, 59, 167-182. doi:10.1016/j.reprotox.2015.09.006
- Smith, M. T., Guyton, K. Z., Gibbons, C. F., Fritz, J. M., Portier, C. J., Rusyn, I., . . . Straif, K. (2016). Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 124(6), 713-721. doi:10.1289/ehp.1509912
- Tarapore, P., Ying, J., Ouyang, B., Burke, B., Bracken, B., & Ho, S. M. (2014). Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One*, 9(3), e90332. doi:10.1371/journal.pone.0090332
- Wan, M. L. Y., Co, V. A., & El-Nezami, H. (2021). Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1-27. doi:10.1080/10408398.2021.1903382
- Warner, M., Eskenazi, B., Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Samuels, S., Needham, L., . . . Brambilla, P. (2002). Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect*, 110(7), 625-628. doi:10.1289/ehp.02110625
- Xu, X., Dailey, A. B., Talbott, E. O., Ilacqua, V. A., Kearney, G., & Asal, N. R. (2010). Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect*, 118(1), 60-66. doi:10.1289/ehp.0900919

Prof. Dr. ÖMER DİZDAR | Hacettepe Üniversitesi |
omer.dizdar[at]hacettepe.edu.tr | ORCID: 0000-0003-0911-9078

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2000 yılında bitirdi. Uzmanlık eğitimini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, onkoloji yan dal uzmanlık eğitimini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde tamamladı. 2016 yılında Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı. 2011 yılında doçent, 2017 yılında profesör oldu. 2016-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Başhekimliği görevini yürüttü. 2004 yılında iç hastalıkları uzmanlık eğitimi esnasında Prof. Dr. Şeref Zileli-Yılın Başarılı Asistanı Ödülü'nü, 2011 yılında Prof. Dr. Nijad Bilge Ödülü'nü, 2012 ve 2018 yıllarında Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Onkoloji Araştırma Ödülü'nü aldı. Dr. Ömer Dizdar halen Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda görev yapmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyeliği ve Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Yönetim Kurulu Üyeliği görevlerini yürütmektedir. Uluslararası endeksli dergilerde 100'ün üzerinde yayın yapmış ve bu yayımlara 1000'in üzerinde atıf almıştır.

Prof. Dr. ÖMER DİZDAR | Hacettepe University |
omer.dizdar[at]hacettepe.edu.tr | ORCID: 0000-0003-0911-9078

Prof. Dr. Ömer Dizdar graduated from Hacettepe University Faculty of Medicine in 2000. He completed his residency training at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, and his oncology subspecialty training at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology. He completed his Master's Degree in Cancer Epidemiology in 2016. He became an associate professor in 2011 and a professor in 2017. He served as the Director of Hacettepe University Oncology Hospital between 2016-2020. During his internal medicine residency training in 2004, he received Prof. Dr. Şeref Zileli-Successful Assistant of the Year Award. He received the Nijad Bilge Award in 2011, Turkish Medical Oncology Association-Oncology Research Award in 2012 and 2018. Dr. Ömer Dizdar is still working at Hacettepe University Cancer Institute, Department of Preventive Oncology and Medical Oncology. He is a member of Hacettepe University Clinical Research Ethics Committee and Hacettepe University Cancer Institute Executive Board Member. He has published more than 100 publications in international indexed journals and has received more than 1000 citations to these publications.