
Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri

Zeynep TOPU, Füsun ÜLGER, Numan NUMANOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Akciğer kanserinde aile hikayesini destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada; kliniğimizde 1995-2000 yılları arasında tanı konan 1500 kişilik akciğer kanserli hasta grubu ile ailede kanser hikayesi olanların eşlerinden oluşan 600 kişilik kontrol grubu üzerinde akciğer kanserinin ailesel yatkınlığı araştırıldı. Yüz hastanın kendisiyle, 1400 hastanın birinci dereceden yakınıyla görüşüldü. Kanser açısından aile hikayesi pozitif olan 600 olgu vardı. Kanser hastaları ve kontrol grubu, ailelerinde akciğer ve/veya diğer organ kanserli kişiler açısından sorgulandı. Aynı zamanda hastalar ve kontrol grubu, kendileri ve aile üyelerinin sigara alışkanlıkları açısından sorgulandı. Sonuçta; 1500 akciğer kanserli hastanın %40'ında kanser açısından aile hikayesi pozitifliği vardı. Bu pozitifliğin %51.8'ini akciğer kanseri, %35.5'ini gastrointestinal sistem kanserleri, %12.7'sini diğer sistem kanserleri (meme, larenks, prostat, kemik) oluşturuyordu. Kontrol grubunda ise kanser açısından aile hikayesi pozitifliği %5.0 idi ($p < 0.001$). Akciğer kanserli kişilerin ailelerinde akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem kanserlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilerek genetik geçiş hipotezi desteklendi.

Anahtar Kelimeler: Ailesel kanser hikayesi, akciğer kanseri.

SUMMARY

Familial history of cancer and lung cancer

Topu Z, Ülger F, Numanoglu N

Pulmonary Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

There are many studies supporting the family history in lung cancer. In this study, we observed 1500 with lung cancer cases diagnosed between the years 1995-2000 in our clinic, and investigated family tendency of lung cancer in a control group including partners of 600 patients with family history of cancer. We conducted face-to-face interviews with 100 patients with lung cancer, and with first degree relatives of the other 1400 patients with lung cancer. There were 600 positive family history of cancer. Control populations were matches of the cancer patients with positive family history of cancer. Cases and controls were asked to report on their family history of cancer, as well as smoking status of family members. In conclusion, in 40% of 1500 patients with lung cancer, there was positive family history of lung cancer with regard to malignity. This positive family history of cancer was consisted of 51.8% lung cancer, 35.5% digestive cancer and 12.7% other cancers such as breast, larynx, prostate and bone. In control group, the value of the positive family history of lung cancer with regard to malignity was 5.0% ($p < 0.001$). These results support the hypothesis of a genetic susceptibility by showing that the patients with lung cancer have significantly more positive family history of lung cancer and digestive cancer.

Key Words: Familial cancer history, lung cancer.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Zeynep TOPU, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
06100, Cebeci, ANKARA - TÜRKİYE

Akciğer kanseri tanısı almış olguların birinci dereceden akrabalarında, akciğer kanseri olmayan kontrol grubuna göre akciğer kanserinin daha çok görüldüğüne dair birçok yayın vardır (1). Ayrıca, birçok çalışmada, akciğer kanseri tanısı almış hastaların birinci dereceden akrabalarında kontrol grubuna göre akciğer dışı kanser riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (1-3). Akciğer kanserinin ailesel riski genetik faktörler ve/veya çevresel faktörlere bağlı olabilir (1). Tokuhata ve Lilienfeld, akciğer kanserinden ölen hastaları cinsiyet, sigara alışkanlığı, yaş ve ailesel yakınlık açısından ayrı ayrı incelemişlerdir. Bu çalışmada ailesinde akciğer kanseri bulunan hastalarda, akciğer kanseri gelişiminin sigara içen erkeklerde iki, sigara içmeyen erkeklerde dört, sigara içmeyen kadınlarda 2.4 kat daha fazla olduğu; sigara içen kadınlarda ise fark bulunmadığı tespit edilmiştir (4). Wu ve arkadaşları, akciğer kanserli 646 sigara içmeyen kadın hastayı 1252 sigara içmeyen kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve akciğer kanserinin, hastaların birinci dereceden akrabalarında, kontrol grubunun akrabalarına göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle anne ve kardeşlerinde akciğer kanseri tespit edilenlerde akciğer kanseri riskinde üç kat artış belirlenmiştir (5). Aynı bir çalışmada Wu ve arkadaşları, adenokarsinomlu 336 kadında akciğer kanserinin aile hikayesini kontrol grubuna göre 3.9 kat fazla bulmuşlardır (6).

Bu çalışmada, akciğer kanserli hastalarda, akciğer ve diğer kanser türleri açısından ailesel yakınlığın ve bu yakınlığın akciğer kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve hücre tipi gibi faktörlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubunu 1995-2000 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak izlenen 1500 akciğer kanserli hasta oluşturdu. Kontrol grubunu ise aile hikayesi pozitif olan hastaların eşleri oluşturdu. Yüz hastanın kendisiyle 1400 hastanın birinci dereceden yakınıyla yüz yüze görüşüldü. Kanser açısından aile hikayesi pozitif olan 600 olgu tespit edildi. Görüşülen kişiden görüşme öncesi çalışmanın amacı anlatılarak izin alındı. Hasta ve

kontrol grubu üyeleri yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve paket/yıl anamnezi, ailede akciğer ve/veya diğer sistem kanseri olup olmadığı, var ise kimin ve ne kanseri olduğu, baba ve anne sigara alışkanlığı açısından sorgulandı. Hasta dosyalarından histopatolojik tanı tespiti yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS paket programı kullanıldı, p değerleri ki-kare testi ile hesaplandı. Hasta grubu ve kontrol grubunun anne, baba, kardeş ve çocuklarında "Odds Ratio (OR)" ve %95 güven aralığı hesaplandı (7).

BÜLGÜLAR

Olguların 1379 (%91.9)'u erkek, 121 (%8.1)'i kadındı. Ortalama yaş 59.9 ± 10.41 (30-88) yıl idi. Kontrol grubunun 51 (8.5%)'i erkek, 549 (91.5%)'u kadındı. Kontrol grubunda ortalama yaş 59.9 (30-88) yıl idi.

Binbeşyüz akciğer kanserli hasta ve 600 kontrol grubunun kendileri, anne, baba, kardeş ve çocuklarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların ve kontrol grubunun anne, baba ve kardeş kanser hikayeleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu çalışmada akciğer kanserinde ailesel kanser eğiliminin olduğu ($p < 0.001$), akciğer kanserli hastaların cinsiyeti ile pozitif aile hikayesi arasında ilişkinin olmadığı ($p > 0.05$) ve aile öyküsü ile histoloji arasında ilişkinin olmadığı (sırasıyla aile öyküsü pozitifliği yassı hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, adenokanser, büyük hücreli akciğer kanseri: %50.8, %24.5, %21.8, %2.8. $p > 0.05$) gösterildi. Yassı hücreli kanser tipinde aile öyküsü yüzdesi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak pozitif aile hikayesi ile histolojik tip arasında farklılık yoktu.

Histolojik tipte kanser anamnezi pozitif olan aile bireyi arasında ilişki bulunamadı ($p > 0.05$). Aile öyküsü olan hasta ve kontrol grubunda ailedeki kanser tipi araştırıldığında; akciğer kanserlilerin ailelerinde akciğer kanseri görülme olasılığı %51.8 ($p < 0.001$), gastrointestinal sistem (GİS) kanseri görülme olasılığı %35.5 ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarının ailelerindeki genel kanser oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Akciğer kanserli hastaların, kontrol grubunun, hasta ve kontrol grubu aile üyelerinin sosyodemografik özellikleri.

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet		
Kadın	121 (%8.1)	549 (%91.5)
Erkek	1379 (%91.9)	51 (%8.5)
Ortalama yaş	59.9 (30-88 yıl)	59.9 (30-88 yıl)
Sigara hikayesi		
Hiç içmemiş	319 (%21.3)	493 (%82.2)
Bırakmış	515 (%34.3)	0
İçici	666 (%44.4)	107 (%17.8)
Ortalama paket/yıl	35 (0-350)	30 (0-340)
Görüşme tipi		
Kendisi	100 (%6.6)	480 (%80.0)
Yakını	1400 (%93.4)	120 (%20.0)
Histolojik tip		
Adenokarsinom	309 (%20.6)	
Epidermoid/yassı	769 (%51.3)	
Küçük	358 (%23.9)	
Büyük	64 (%4.3)	
Baba sigara içiciliği (%)	%78.9	%70
Anne sigara içiciliği (%)	%16.1	%12.2
Erkek kardeş sigara içiciliği (%)	%72	%58
Kız kardeş sigara içiciliği (%)	%33	%31

Çalışmamızda, akciğer kanserli olgularımızın anneleri için meme kanseri ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.145$), kız kardeşleri için bu ilişki anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışmamızda 50 yaş altındaki hastalarımızda en yüksek aile öyküsü pozitifliği yassı hücreli kanserlerde, en düşük aile öyküsü pozitifliği ise büyük hücreli kanserlerde idi. Yaşlı hastalarda ise en yüksek aile öyküsü pozitifliği küçük hücreli kanserlerde iken, en düşük aile öyküsü pozitifliği büyük hücreli kanserlerde idi.

Baba ve anne sigara alışkanlığı ile çocuk sigara alışkanlığı arasındaki ilişki anlamlıydı ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde annesi ve/veya babası sigara içenlerde, anne ve/veya babası sigara içmeyenlere göre daha çok akciğer kanseri görüldüğü gözlemlendi (baba için $p<0.001$, anne için $p<0.05$).

Akciğer kanserlilerin babalarında akciğer ve GİS, annelerinde akciğer ve GİS, kız kardeşlerinde akciğer ve meme, erkek kardeşlerinde akciğer ve GİS kanseri birikimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri; kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Akciğer kanseri erkeklerde bütün kanser ölümlerinin %33'ünden, bütün ölümlerin ise %8'inden sorumludur; erkeklerde kanserlerin %16'sını, kadınlarda ise kanser ölümlerinin %25'ini oluşturur (8,9). Akciğer kanseri; genetik faktörlerin ve çevresel faktörlerin birlikte etkiledikleri bir hastalıktır. İnsidansı ve mortalitesi yüksek olduğu için akciğer kanseri risk faktörleri üzerinde durulmuştur. Akciğer kanserinde en önemli etyolojik etkenin sigara içilmesi olduğu kesin olarak bilinen bir gerçektir. Akciğer kansere-

Tablo 2. Hasta-kontrol grubu anne, baba ve kardeş kanser hikayesi.

	Hasta		Kontrol		OR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Baba						
Herhangi bir kanser						
Evet	287	19.1	16	2.7	8.63 (5.17–14.42)	0.00
Hayır	1213	80.9	584	97.3		
Akciğer kanseri						
Evet	142	9.5	4	0.7	15.58 (5.74–42.28)	0.00
Hayır	1358	90.5	596	99.3		
GIS kanseri						
Evet	135	9.0	2	0.3	29.57 (7.29–119.85)	0.00
Hayır	1365	91.0	598	99.7		
Prostat kanseri						
Evet	9	0.6	5	0.8	0.71 (0.23–2.15)	0.55
Hayır	1491	99.4	595	99.2		
Anne						
Herhangi bir kanser						
Evet	97	6.5	4	0.7	10.30 (3.77–28.13)	0.00
Hayır	1403	93.5	596	99.3		
Akciğer kanseri						
Evet	58	3.9	0	0	48.706 (3.00–789.27)	0.00
Hayır	1442	96.1	600	100		
GIS kanseri						
Evet	24	1.6	0	0	19.929 (1.21–328.24)	0.00
Hayır	1476	98.4	600	100		
Meme kanseri						
Evet	18	1.2	3	0.5	2.41 (0.70–8.23)	0.145
Hayır	1482	98.8	597	99.5		
Kız kardeş						
Herhangi bir kanser						
Evet	42	2.8	0	0	34.99 (2.15–569.62)	0.00
Hayır	1458	97.2	600	100		
Akciğer kanseri						
Evet	18	1.2	0	0	14.98 (0.902–249.102)	0.01
Hayır	1482	98.8	600	100		
GIS kanseri						
Evet	4	0.3	0	0	3.61 (0.194–67.18)	0.35
Hayır	1496	99.7	600	100		
Meme kanseri						
Evet	21	1.4	0	0	17.45 (1.055–288.591)	0.00
Hayır	1479	98.6	600	100		
Erkek kardeş						
Herhangi bir kanser						
Evet	117	7.8	2	0.3	25.29 (6.23–102.67)	0.00
Hayır	1383	92.2	598	99.7		
Akciğer kanseri						
Evet	79	5.3	2	0.3	16.62 (4.07–67.85)	0.00
Hayır	1421	94.7	598	99.7		
GIS kanseri						
Evet	30	2.0	0	0	24.91 (1.52–408.4)	0.00
Hayır	1470	98.0	600	100		
Prostat kanseri						
Evet	6	0.4	0	0	5.227 (0.294–92.93)	0.20
Hayır	1493	99.6	600	100		

GIS: Gastrointestinal sistem, GA: Güven aralığı, OR: "Odds Ratio".

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu ailelerinde genel kanser oranları.

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Herhangi bir kanser	600	40.0	30	5.0	0.000
Akciğer kanseri	311	51.5	8	26.7	0.000
GİS kanseri	213	35.5	4	13.3	0.000
Diğer	76	12.7	18	60.0	0.201

GİS: Gastrointestinal sistem.

ri olgularının erkeklerde %85-90, kadınlarda %65-70'i sigaraya bağlı olarak gelişmektedir. Ancak sigara içenlerin %20'sinden azında akciğer kanseri gelişir. İleri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, beta-karotenden fakir beslenme, çevresel faktörler (iyonize radyasyon, mustard gazı, asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, krom, arsenik, vinilklorid, kadmiyumradon gazı), önceden geçirilmiş akciğer hastalıklarına bağlı skar zemininin varlığı ve genetik faktörler suçlanan diğer nedenlerdir. Akciğer kanseri multifaktöriyel kabul edilen bir hastalıktır (8,9).

Goodhard ve arkadaşları 1959 yılında, sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin içmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu belirtmiş, ancak bireysel farklılıkların da karsinogeneziste önemli bir faktör olduğunu savunmuştur (10). Bu bireysel özellikler bazı kanser türlerinde (ailesel retinoblastoma, ailesel melanoma) görüldüğü gibi akciğer kanserinde de "ailesel geçiş var mıdır?" sorusunu akla getirmektedir. Akciğer kanserinde ailesel risk artışı, ilk olarak 1960'lı yılların başlarında bildirilmiştir (11). Normal popülasyona göre bazı ailelerde, metabolizmada kullanılan bazı enzimlerin kalıtsal olarak daha fazla aktif olduğu ve bu enzimlerin akciğer karsinogenezisinde rol oynadıkları bilinmektedir. Örneğin, "Debrisoquin"i metabolize edebilme yeteneği, bir kişinin akciğer kanserine predispozite olmasına yol açabilecek kalıtsal bir özelliktir. Aryl hidrokarbon hidroksilaz enzimi (AHH), bir başka genetik faktördür. Bu enzimler, sigara dumanındaki polisiklik hidrokarbonları çok karsinogenik olan epoksitlere çevirir. Bu enzimleri kalıtsal olarak yüksek düzeyde taşıyan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski önemli derecede yüksektir.

Sigara dışındaki etyolojik etkenler konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserine yatkın kişilerin, bu özelliklerini muhtemelen Mendel yasalarına bağlı olarak genlerle kazanmış olabileceklerini düşündürmektedir (12,13). Akciğer kanserinde kalıtım şekilleri uzun yıllardan beri merak konusu olmuştur. Bir hipoteze göre mutasyonlu onkogenler veya tümör baskılayıcı genler, karsinojen metabolizmasındaki değişkenlikler, DNA replikasyon veya onarımındaki anormallikler kişinin karsinojen etkiye meyilli olmasını sağlar (14).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar akciğer kanserine kalıtsal yatkınlığın, çok genle ilgili bir doğal yapı olasılığını düşündürmektedir. 18q21, 9p21, 17q, 11q23, 14q11-q24 akciğer kanserlerinde sıklıkla delesyona uğramıştır. Petruzelli ve arkadaşları geniş bir popülasyon kitlesi üzerinde yaptıkları çalışmada, çevresel karsinogenlerle karşılaşılması ile bunların neden olduğu DNA harabiyetinin biyolojik göstergesi olarak serumda anti-BPDE-DNA antikorlarını tayin etmişlerdir. Bu bulgular akciğer kanserine ailesel yatkınlık fikrini desteklemektedir (15).

Bu durumda, akciğer kanseri olgularında ailesel yatkınlık veya bazı ailelerde akciğer kanserinin bir kümelenme oluşturup oluşturmadığı sorusu araştırmaya değer bulunmuştur. Çalışmamızda da akciğer kanserinde ailesel eğilimin olduğu gösterildi.

Sigara içme alışkanlığının da ailesel olduğunu ve anne-babası sigara içen çocukların sigara anamnezinin daha çok olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,15). Çalışma sonuçlarımız bu literatür görüşünü desteklemektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski 14 kat artarken, si-

gara kullanmayan akciğer kanserlilerde aile hikayesi olması bu riski 2.5 kat arttırmaktadır (16). Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarımızın %21'i sigara içmemiş, %34'ü sigarayı bırakmış, %44'ü halen sigara içicisiydi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi. Aile hikayesi pozitif olanların %10.2'si sigara içmeyen akciğer kanserli hastalardı.

Kardeşler arasında akciğer kanseri görülme sıklığı hakkında yapılan araştırmalar da vardır. Brisman ve arkadaşları, sekiz kardeşin dördünde akciğer kanseri geliştiğini göstermişlerdir (17). Çalışmamızda da 159 akciğer kanserli hastanın kardeşi de kanserdi ve bu kardeşlerin 97'si akciğer kanseri idi. Akciğer kanserli hastaların kardeşlerinde akciğer kanseri hikayesi pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı idi.

Aile içi kümeleşmede belirli bir histolojik tipin önceliğini araştıran çalışmalar da vardır. Akciğer adenokarsinomanın sigara ile ilişkisi diğer histopatolojik türlere göre daha zayıftır. Bu nedenle adenokarsinomalı hastalarda ailesel yatkınlık hep ilgi çekmiştir. Shaw ve arkadaşları ailesel riski; adenokarsinomalılarda 2.1, yassı hücreli karsinomalılarda 1.9, küçük hücreli karsinomalılarda 1.7 olarak bildirmiştir (18). Çalışmamızda aile öyküsü pozitifliği yassı hücreli kanser olanlarda %50.8, küçük hücreli kanser olanlarda %24.5, adenokarsinomalılarda %21.8, büyük hücreli kanser olanlarda %2.8 idi. Yassı hücreli kanser tipinde aile öyküsü yüzdesi daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak pozitif aile hikayesi ile histolojik tip arasında farklılık yoktu.

Cannon-Albright ve arkadaşları genç yaşta akciğer kanserli hastalarda (50 yaş ve altı) en yüksek ailesel yatkınlık riskini yassı hücreli karsinomalılarda, en düşük ailesel yatkınlık riskini ise büyük hücreli karsinomalılarda saptamışlardır. Bu çalışma ile yaşlı hastalarda ailesel yatkınlık riskinin en yüksek adenokarsinomalılarda olduğu belirtilmiştir (19). Çalışmamızda da 50 yaş altındaki hastalarımızda en yüksek aile öyküsü pozitifliği yassı hücreli kanserlerde, en düşük aile öyküsü pozitifliği büyük hücreli kanserlerde idi. Yaşlı hastalarda ise en yüksek aile öyküsü pozitifliği küçük hücreli kanserlerde iken, en düşük aile öyküsü pozitifliği büyük hücreli kanserlerde idi.

Akciğer kanserinin diğer kanserlerle olan birlikteliği de araştırılmıştır. Akciğer ve sindirim sistemi gibi kanserlerde ailesel kümelenme olması, ortak genlerin çeşitli kanserlerin oluşma riskini arttırdığını düşündürmektedir (20). Çalışmamızda akciğer ve sindirim sistemi kanserlerinde ailesel kümelenme görüldü. Susan ve arkadaşları, akciğer kanserli kişinin hem annesi hem de kız kardeşinde meme kanseri gelişimi açısından ilişki tespit etmişlerdir (1). Çalışmamızda, akciğer kanserli olgularımızın anneleri için meme kanseri ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değilken, kız kardeşleri için bu ilişki anlamlı idi.

Wood ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akciğer kanseri tanısı almış kişilerin en azından %11.6'sında pozitif aile hikayesi tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda ise bu oran %40 idi. Wood ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif aile öyküsü için en az iki birinci derece akrabada kanser olması ve bunlardan birisinin 55 yaşından önce tanı almış olması kriterdi (21). Bu kriterler göz önüne alındığında, çalışmamızda bu şarta uyan hastalarımızın oranı %8.6 idi.

Akciğer kanserinde tedavi, tüm uğraşlara rağmen yaşam kalitesi ve sağkalım süresi açısından çok yüz güldürücü değildir. Bu durum araştırmacıları etyoloji ve genetik çalışmalara yönlendirmektedir. Aile hikayesi pozitifliği birçok çalışmada gösterilmiş olup, artık bu pozitifliği önceden tespit edebilme yolları aranmaktadır (22-24).

Sonuç olarak; akciğer kanser etyolojisi çok faktörlüdür. Sigara, akciğer kanseri etyolojisinde primer kanserojen etkiye sahiptir. Genetik özellikler çevresel karsinojenlere hassasiyeti arttırmak suretiyle akciğer kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır. Akciğer kanserli kişilerin ailelerinde akciğer kanseri ve GİS kanserleri anlamlı derecede yüksektir. Akciğer ve/veya GİS malignitesi tanısı alan hastalarda anne, baba, kardeş ve çocuklar olası maligniteler açısından gereğince uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Susan T, Joan B, Dwight T. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiology Biomarkers-Prevention* 1999; 8: 1065-9.

2. Wang SY, Hu YL, Li X, et al. A comparative study of the risk factors for lung cancer in Guangdong, China. *Lung Cancer* 1996; 14 (Suppl 1): 99-105.
3. Sellers TA, Potter JD, Folsom AR. Association of incident lung cancer with family history of female reproductive cancers: The Iowa Women's Health Study. *Genetic Epidemiol* 1991; 8: 199-208.
4. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 289-312.
5. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 535-42.
6. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, et al. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988; 48: 7279-83.
7. Joseph L. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 5th ed. New York: John Wiley and Sons, 1973: 39-52.
8. Meerbeeck JP. Bronchogenic carcinoma. In: Grassi C, Brambilla C, et al (eds). *Pulmonary Diseases*. 1st ed. Italy: McGraw-Hill, 1999: 325-47.
9. John DM. Neoplasms of the lung. In: Fauci AS, Hauser SL, Longo DL (eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 552-62.
10. Goodhard CB. Cancer-proneness and lung cancer. *Practitioner* 1959; 182: 574.
11. Kern JA, MC Lennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: Fishman AP, et al (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, 1998: 1695-705.
12. Carter D, Matthay RA. Lung cancer: Epidemiology, etiology, pathology. In: Baue AE (ed). *Glennis Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 5th ed. Appleton-Lange, East Norwalk, 1991: 313.
13. Aydılek R, Işıtmangil G. Akciğer kanserinde ailesel yatkınlık. Hastürk S, Yüksel M (editörler). *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Bilmedya Grup, 2000: 385-90.
14. Greenblatt MS, Reddel RR, Harris CC. Carcinogenesis and cellular and molecular biology of lung cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (eds). *Thoracic Oncology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 5.
15. Kohno T, Yokota J. How many tumor suppressor genes are involved in human lung? *Carcinogenesis* 1999; 20: 1403-8.
16. Amos CI, Xu W, Spitz MR. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility? *Recent Results Cancer Res* 1999; 151: 3-12.
17. Brisman R, Baker RR, Elkins R, Hartmann WH. Carcinoma of the lung in four siblings. *Cancer* 1967; 20: 2048-53.
18. Shaw GL, Falk RT, Pickle LW, et al. Lung cancer risk associated with cancer in relatives. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 429-37.
19. Cannon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE, et al. Familiality of cancer in Utah. *Cancer Res* 1994; 54: 2378-85.
20. Schwartz AG, Rothrock M, Yang P, Swanson GM. Increased cancer risk among relatives of nonsmoking lung cancer cases. *Genet Epidemiol* 1999; 17: 1-15.
21. Wood ME, Kelly K, Mullineaux LG, Bunn PA Jr. The inherited nature of lung cancer: A pilot study. *Lung Cancer* 2000; 30: 135-44.
22. Gayaf M, Çıkıncıoğlu YB, Güldaval F ve ark. Akciğer kanserli erkek hastalar ve ailede kanser öyküsü. *Solunum* 2003; 5: 185-90.
23. Rooney A. Family history reveals lung-cancer risk. *Lancet Oncol* 2003; 4: 267.
24. Reported family history of cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 792-9.