

## Endokrin Paraneoplastik Sendromlar

Canan Özyardımcı Ersoy\*, Şazi İmamoğlu\*\*

### ÖZET

Paraneoplastik sendromlar, primer veya metastatik tümörlerin hormonal yapılar aracılığı ile primer odaktan uzakta semptom ve bulgu oluşturmalarıdır. Bunlardan endokrin paraneoplastik sendromlar sık görülen bir grubu oluşturmakta ve pekçok değişik organ ve doku malignitelerine eşlik etmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Paraneoplastik sendromlar, hormonlar, endokrin bulgular

### SUMMARY

#### The Endocrine Paraneoplastic Syndromes

Paraneoplastic syndromes can be simply defined as symptoms and signs that occur away from the primary tumoral lesions due to the hormonal products of primary and metastatic tumors. The endocrine paraneoplastic syndromes constitute one of the most frequently seen group among all paraneoplastic syndromes and accompany many different organ and tissue malignities.

**Key Words:** Paraneoplastic syndromes, hormones, endocrinologic findings.

### GİRİŞ

Primer veya metastatik (primer odaktan uzakta) tümörlerin sentez ve sekrete ettikleri, hormonal yapılar aracılığı ile semptom veya bulgu oluşturmalarına "paraneoplastik sendromlar" adı verilmektedir (1,2). Paraneoplastik sendromlar endokrin, nöromusküler, hematolojik, dermatolojik veya iskelet kas sistemi ile ilişkili olabilmektedirler (1,3-4).

Hormon sentezleme yeteneği olmayan bir hücrenin, tümör hücresine dönüştüğünde hormon sentezler hale gelmesi, onkogenlerin normalde sessiz olan hücresel genleri aktive etmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (3).

Bilindiği gibi hormonlar steroid, monoamin, peptid-protein yapıda olabilmektedirler. Endokrin paraneoplastik sendromlara yol açan hormonlar sıklıkla peptid-protein grubunda yer almaktadırlar (1,3-4).

Endokrinolojik fonksiyonu olmayan organlara ait tümörlerde, tümör hücreleri tarafından sentezlenen hormonların yapısal olarak normal hormonlara benzer, ancak biyolojik olarak daha az aktif oldukları bilinmektedir. Bu du-

rumun tümör hücrelerinde prohormondan aktif hormon sentezlenirken, sentez yolundaki bazı enzim eksikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (3).

Paraneoplastik sendromlara ait semptom ve bulgular primer tümöre ait bulgulardan önce ortaya çıkabilmekte ve erken tanı için yararlı olabilmekte, salgılanan hormonlar, tedavi öncesi ve sonrası dönemde hasta takibinde, hastalık progresyonunu gösteren tümör belirleyicileri olarak kullanılabilen, altta yatan malignitenin tedavisi ile ortadan kalkabilmektedirler (1,2).

Pekçok endokrin paraneoplastik sendrom nöroendokrin ve embriyonal dönemdeki nöral crest dokusundan (küçük hücreli akciğer kanseri, karsinoid tümör gibi) köken alan tümörlerde görülmektedir (3). Paraneoplastik sendromlar sıklıkla akciğer (AC) kanserleri ile birlikte göstermektedirler ve metastazlara bağlı olmayan belirtileri ön planda olan tümörler arasında sayılmaktadırlar (5). Akciğer kanserleri içinde paraneoplastik sendromlarla en yakın ilişkisi olan histopatolojik tip küçük hücreli akciğer kanseri olarak bildirilmektedir (1,6).

\* Uzm.Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

\*\* Prof.Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

En sık görülen endokrin paraneoplastik sendromlar ve bunların birliktelik gösterdiği tümörler tablo 1' de görülmektedir (1,3). Bu sendromların klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri kısaca özetlenmeye çalışılacaktır.

#### Hiperkalsemi

Malignite hiperkalsemisi tüm hiperkalsemi olgularının %40' ını oluşturmaktadır. Endokrin paraneoplastik sendromların en sık görülen bulgularından biridir. Malignitelerde görülen hiperkalsemiler, humoral ve lokal osteolitik hiperkalsemi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

**Pdftogenez:** Humoral hiperkalsemi dolaşıma verilen paratiroid hormon (PTH) benzeri hormonal maddelerle meydana gelirken, lokal osteolitik hiperkalsemi kanser hücreleri tarafından kemik doku içine salınan transforming growth faktör  $\alpha$  ve  $\beta$ , interlökin 1 ve 6, prostoglandinler ve tümör nekrozis faktör  $\alpha$  gibi lokal parakrin faktörler tarafından oluşturulmaktadır. Humoral hiperkalsemi tüm malignite hiperkalsemilerinin %80' ini, lokal osteolitik hiperkalsemi ise %20' sini oluşturmaktadır (3).

Humoral hiperkalsemiye yol açan PTH benzeri peptid 139-173 aminoasitten meydana gelmektedir. Amino terminalindeki ilk 13 aminoasitin 8' i PTH ile aynıdır. Bu peptid kemik ve böbrekteki PTH reseptörlerine bağlanarak fonksiyon göstermektedir. Kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırır, kemik yapımını azaltır, böbreklerde tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu, fosfat atılımını ve idrarda cAMP seviyesini arttırarak hiperkalsemiye yol açar.

**Klinik bulgular:** Başlıca semptom ve bulgular diğer hiperkalsemi olgularında da görülebilen halsizlik, yorgunluk, anoreksi, bulantı, kusma, konstipasyon, kemik ağrısı, poliüri, polidipsi ve konfüzyondur. Hiperkalseminin şiddetli olduğu olgularda letarji, koma ve hatta ölüm görülebilmektedir.

**Tanı:** Normal serum PTH seviyesi, normal veya yüksek serum

kalsiyum seviyesi ve düşük serum fosfor seviyesi kemik metastazı yokluğunda humoral hiperkalsemiyi, normal serum PTH benzeri peptid ve serum fosfor seviyeleri kemik metastazı varlığında lokal osteolitik hiperkalsemiyi düşündürmelidir.

Humoral hiperkalsemiler sıklıkla küçük hücreli olmayan AC kanseri, meme, böbrek, baş-boyun ve mesane kanserlerinde görülürken, lokal osteolitik hiperkalsemiler meme kanseri ve myelom, lenfoma, lösemi gibi hematolojik kanserlerde görülebilmektedir.

**Ayrırcı tanı:** Hiperkalsemi saptanan maligniteli olgularda ayrırcı tanıda tiyazid grubu diüretik, lityum ve vitamin D kullanımı, hipertiroidi, tüberküloz ve sarkoidoz gibi hiperkalsemi yapabilecek diğer sebepler ekarte edilmelidir.

**Tedavi:** Humoral ve lokal osteolitik hiperkalsemilerin tedavileri benzerdir. Öncelikle altta yatan, hiperkalsemiye neden olan malignitenin tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu sırada hiperkalsemiye yönelik olarak, hafif ve orta dereceli hiperkalsemilerde günlük 2-4 litre saline infüzyonu ile birlikte furosamid uygulaması önerilmektedir. Bifosfonatlardan pamidronat günlük 60-90 mg intravenöz uygulandığında osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Yine glukokortikoidlerin sitokin yapımını inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azalttıkları bilinmektedir. Ciddi hiperkalsemilerde bir kalsiyum bağlayıcı olan kalsitonin her 12 saatte bir 4-8 ünite/kg intramüsküler ya da subkutan uygulanabilmektedir. Tüm bu tedavilere rağmen hiperkalsemi düzelmüyorsa plikamisin ve galyum nitrat hiperkalsemi tedavisinde önerilmektedir (3).

#### Hipokalsemi

Malignite ve kalsiyum metabolizma bozukluğu denildiğinde akla öncelikle hiperkalsemi gelmesine rağmen aslında hipokalsemi de endokrin paraneoplastik sendromların hiperkalsemi kadar sık görülen bir bulgusudur. Ancak ge-

Tablo 1. En sık görülen endokrin paraneoplastik sendromlar ve birlikte görülebilen tümörler:

SENDROM	PROTEİN	TÜMÖR
Hiperkalsemi	Paratiroid hormon (PTH) benzeri protein, PTH	Küçük hücreli olmayan AC kanseri, meme kanseri, renal hücreli kanser, baş-boyun kanseri, miyelom
Hipokalsemi	Kalsitonin	Tiroidin medüller kanseri, küçük hücreli AC kanseri, meme kanseri, gastrointestinal sistem kanseri
Uyumsuz antiüretik hormon (ADH) salınımı	Arginin-vazopressin (AVP)	Küçük hücreli AC kanseri, baş-boyun kanseri, küçük hücreli olmayan AC kanseri
Cushing sendromu	Adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikotropin salgılatan hormon (CRH)	Küçük hücreli AC kanseri, karsinoid tümör
Akromegali	Büyüme hormonu salgılatan hormon (BHRH), büyüme hormonu (BH)	Küçük hücreli AC kanseri, karsinoid tümör, pankreas adacık hücre tümörü
Jinekoma	Human koryonik gonadotropin (hCG)	Testiküler kanser, AC kanseri, AC ve gastrointestinal sistemin karsinoid tümörü
Hipoglisemi	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF 1, 2)	Sarkoma

nellikle asemptomatik olması nedeniyle gözden kaçabilmektedir.

Hipokalsemi sıklıkla litik kemik metastazları ile seyreden akciğer, meme ve prostat kanserleri ile birlikte görülmektedir. Nadiren tiroidin medüller kanserinde olduğu gibi kalsitonin salgılayan tümörlere de eşlik edebilmektedir. Bir polipeptid hormon olan kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanmaktadır. Kalsitonin hem kemikten kalsiyum salınımını engellemekte, hem de böbrekten kalsiyum, sodyum ve fosfor atılımını arttırmaktadır.

Tetani ve nöromusküler irritabilite gibi semptomları, Chvostek ve Trousseau gibi hipokalsemi bulguları pozitif olan olgularda tedavi yönelik olarak kalsiyum infüzyonu gerekmektedir (1).

#### **Hiponatremi**

Uyumsuz ADH sendromu olarak bilinen malignitelere bağlı hiponatremi arginin-vazopressinin (AVP) ektopik ve uyumsuz salınımına bağlıdır (1,3).

**Patogenez:** Salınan AVP böbreklerdeki reseptörlere bağlanarak serbest su retansiyonuna neden olmakta ve sonuçta plazmada hipozmolarite ve idrarda hiperzsmolarite oluşmaktadır (1,3).

**Klinik bulgular:** Genellikle hiponatremi asemptomatik seyretse de, hafif hiponatremide konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, yorgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma, ileri derecede hiponatremide ise konfüzyon, letarji, koma, konvülsiyon ve ölüm görülebilmektedir (1,3).

**Tanı:** Serum sodyumu 135 MEq/L' nin altında ve idrar osmolaritesi 300 mmol/kg' ın üzerinde olan olgularda uyumsuz ADH sendromu düşünülmelidir. Hastalarda övolemik hiponatremi saptandığından bu duruma yol açabilecek hipotiroidi, Addison hastalığı ve renal hastalıklar ekarte edilmelidir (1).

Uyumsuz ADH sendromu ile ilişkili olduğu bilinen başlıca kanser küçük hücreli AC kanseridir (%75) (1). Tüm küçük hücreli AC kanserlerinin %15' inde, baş-boyun kanserlerinin %3' ünde ve küçük hücreli olmayan AC kanserlerinin %1' inde uyumsuz ADH sendromu görülebilmektedir (3).

**Ayırıcı Tanı:** Uyumsuz ADH sendromu yapabilecek diğer sık karşılaşılan benign durumlar; AC enfeksiyonları, pnömotoraks, astım bronşiyale, pozitif basınçlı solunum, santral sinir sistemi patolojileri, tiyazid grubu diüretikler, karbamazepin, antidepresanlar ve narkotik analjezik kullanımıdır. Kemoterapötik ajanlardan vinkristin, vinblastin, sisplatin, siklofosfamid, melfelan ve levamizol de uyumsuz ADH sendromuna yol açabileceği için özellikle kanserli olgularda ayırıcı tanıda önem kazanmaktadır.

**Tedavi:** Öncelikle altta yatan kanserin tedavi edilmesi gerekmektedir. Ancak kanser kontrol edilemiyorsa günlük sıvı alımının 500 ml ile sınırlandırılması önerilmektedir. Hiponatremi mental statusta bozukluğa neden oluyorsa %0.9 ya da %3 sodyum klorür solüsyonu ile hidrasyon ve

furosamid ile diürez sağlanarak hiponatremi düzeltilebilmektedir (1). Bunun yanı sıra AVP' nin etkilerini bloke eden oral demoklosiklin 600-1200 mg/gün uygulanabilmektedir. Diğer ilaç alternatifleri ise difenilhidantoin ve lityumdur (1,3).

#### **Cushing sendromu**

Tüm Cushing sendromlu olguların %15' ini kanserlere bağlı ektopik ACTH salınımı oluşturmaktadır. Ektopik CRH salınımına bağlı Cushing sendromu ise oldukça nadir görülmektedir (3).

**Patogenez:** Kanser hücrelerinde m RNA aracılığı ile önce proopiomelanokortin ve daha sonra ACTH da dahil olmak üzere diğer metabolitler oluşturulmaktadır. Oluşan ACTH' ya bağlı olarak adrenallerden glukokortikoid ve mineralokortikoid yapımı artmaktadır.

**Klinik bulgular:** En sık görülen klinik bulgular halsizlik, yüksek tansiyon ve hiperglisemiye bağlı bulgulardır. Eğer ektopik ACTH sendromu karsinoid tümörlerde olduğu gibi yavaş gelişen bir kanser sebebiyle meydana gelmişse santral obezite, aydede yüzü, hiperpigmentasyon ve hirsutismus gibi tipik Cushingoid bulgular saptanabilmektedir (1,3). Ektopik ACTH salınımı olan olgularda mineralokortikoid fazlalığına bağlı olarak Cushing hastalığından farklı olarak hipokalemik alkaloz görülebilmektedir.

**Tanı:** Yüksek doz deksametazon (8mg/gün) supresyon testine yanıt vermeyen artmış serbest idrar kortizolü ile ektopik ACTH sendromu tanısı konulabilmektedir. Plazma ACTH seviyesi %50 olguda artmış olarak saptanmaktadır. Kesin tanı konulamayan olgularda inferior petrozal sinüs örnekleme ile ayırıcı tanı yapılabilmektedir (3).

Ektopik ACTH sendromu en sık küçük hücreli AC kanseri ile birlikte görülmektedir (%50). Birlikte görülebilen diğer kanserler bronşiyal karsinoid tümör (%10), timik karsinoid tümör ve timoma (%10), pankreas adacık hücre tümörü (%10), feokromositoma (%5) ve tiroid medüller kanseridir (%5). Büyük hücreli AC kanseri ile birliktelik nadirdir ancak bildirilmiş olgular bulunmaktadır (7). Küçük hücreli AC kanseri ve bronşiyal karsinoid tümörlü olguların %2' sinde ilk tanı anında ektopik ACTH sendromu saptanmaktadır. Bu olgularda prognoz daha kötüdür ve hastalar nötropenik olmasalar da pnömosistis carini gibi fırsatçı bakteriyel, criptococcus ve aspergillozis gibi fırsatçı mantar enfeksiyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3,8,9). Collichio ve ark. ektopik ACTH sendromlu 10 küçük hücreli AC kanserli olguda yaptıkları bir çalışmada kortizol sekresyonunun kontrol edilebildiği 3 olguda prognozun edilemeyenlere göre daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi sırasıyla 6 ve 4 ay olarak bildirilmektedir (8).

**Tedavi:** Öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi yoluna gidilmektedir. Bununla birlikte adrenal steroid yapımını inhibe eden ilaçlar kullanılabilmektedir. Bunlardan keta-

konazolün önerilen tedavi dozu 400-1200 mg/gün, metiraponun 1-4 g/gün, aminoglutetimidin 0.5-2 g/gün, mitotanin 4-12 g/gün, sandostatatinin 300-1500 µg/gün' dür (1,3). Genel durumu iyi olan ancak Cushing sendromuna ait bulguları ilaçlarla kontrol edilemeyen hastalarda adrenalectomi önerilebilmektedir (3).

#### **Akromegali**

Ektopik akromegalinin en önemli sebebi büyüme hormonu salgılatan hormonun (BHRH) ektopik olarak yapımıdır. Tüm akromegali olgularının %1' inden azını ektopik akromegali oluşturmaktadır (3).

**Patogenez:** BHRH 44 aminoasitli peptidlere ayrılarak pitüiter reseptörlere bağlanıp yapımını arttırmaktadır. Nadiren BH tümör hücreleri tarafından da ektopik olarak yapılabilmektedir (1,3).

**Klinik Bulgular:** Hastalarda giderek büyüyen eller ve artan ayak ve şapka numaraları, yüz hatlarının kabalaşması şikayetleri mevcuttur. Bunun yanı sıra amenore- galaktore, impotans, hipertansiyon, diabetes mellitus ve kas güçsüzlüğü ilk bulgular olabilmektedir (3).

**Tanı:** Şüpheli olgularda serum BHRH, BH, IGF-1 düzeyleri ölçülmelidir. Glukoz yükleme testine BH' nun supresif yanıtı bozulmuştur.

Ektopik akromegali ile birlikteliği bildirilen kanserler; bronşiyal karsinoid tümörler, pankreas adacık hücre tümörleri, AC, meme, ince barsak ve adrenal bez kanserleridir (1,3).

**Tedavi:** Altta yatan kanserin tedavisinin yanı sıra hipofizden BH sekresyonunu inhibe eden bromokriptin 20-60 mg/gün ve oktreotid 100-200 µg/8 saat kullanımı önerilebilmektedir (3).

#### **Jinekomasti**

Erkeklerde saptanan jinekomastinin %3' ünü başta AC ve testis tümörleri olmak üzere kanserlere bağlı ektopik hCG yapımı oluşturmaktadır. Ektopik olarak yapılan hCG östrojen yapımını arttırmaktadır. Nadiren tümörün aromataz enzim aktivitesi bulunabilmekte ve androjen östrojene dönüştürülebilmektedir. Tüm olgularda artmış östrojen / testosteron düzeyi meme dokusunda proliferasyona ve jinekomastiye neden olmaktadır (3).

**Klinik Bulgular:** Meme kitlesinin artışı, kıl dağılımında azalma ve impotans gibi östrojen yapım artışına bağlı bulgular saptanabilmektedir.

**Tedavi:** Jinekomastiye yol açan hormon dengesizliğine neden olan kanserin tedavisidir. Özellikle testiküler kanserlerin tedavisi ile elde edilen sonuçlar oldukça iyidir. Bu olgularda kanserin tedavisi ile %75 hastada jinekomastinin gerilediği gösterilmiştir (3).

#### **Hipoglisemi**

Pankreas adacık hücre tümörü bulunmayan olgularda ektopik IGF 1 ve 2 yapımına bağlı olarak hipoglisemi gelişebilmektedir. IGF 1 ve 2 karaciğerde glikojenoliz ve glukoz

neojenezi inhibe etmekte, lipolizi suprese etmekte ve periferik glukoz kullanımını arttırmaktadır. Böylece hipoglisemi meydana gelmektedir (1,3).

**Klinik Bulgular:** Taşikardi, terleme, huzursuzluk, bulantı ve açlık hissi gibi otonomik hiperaktivite ile ilişkili semptomların yanı sıra konfüzyon, stupor, koma ve ölüm gibi nöroglikopeni ile ilgili semptomlarda görülebilmektedir (10).

Hipoglisemilerin en sık birlikte bulunduğu tümörler mezoteliyoma ve sarkomalardır (1,3).

**Tedavi:** Altta yatan kanserin tedavisinin yanı sıra gerekli hallerde sık oral beslenme veya sürekli intravenöz glukoz infüzyonu uygulanabilmektedir (3). Subkutan ya da intramusküler uzun etkili glukagon uygulaması ve yüksek doz kortikosteroidler önerilen diğer tedavi seçenekleridir (1).

Değişik paraneoplastik sendromların birlikte bildirildiği olgular da bulunmaktadır. Monsieur ve ark., küçük hücreli olmayan bir AC kanseri olgusunda hipertrofik pulmoner osteoartropati, hiperkeratoz, eritema anulare sentrifugum, uygunsuz ADH salınımı, ektopik ACTH sendromu ve kalsitonin yapımının birlikte olduğu bir multiple paraneoplastik sendrom olgusu bildirmişlerdir (11).

Endokrin paraneoplastik sendromların görülme sıklığı aslında sanılandan daha fazladır. Bu nedenle tüm kanser olgularında hormon salınımı dikkatlice araştırılmalı ve saptanırsa kanserin tedavisi ile birlikte paraneoplastik sendromun tedavisi de yapılmalıdır. Bu nokta hem morbidite ve hem de mortalite yönünden önem taşımaktadır.

#### **Kaynaklar**

- 1- John WJ, Patchell RA, Foon KA. Paraneoplastic Syndromes. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2397-420.
- 2- Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997; 7: 65-80.
- 3- Johnson BE. Paraneoplastic Syndromes. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Kasper DL, Martin JB, Fauci AS, Root RK, Hauser SL, Longo DL (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. Newyork: McGraw-Hill Inc., 1998: 618-27.
- 4- Baylin SB. Endocrine Manifestations of Tumors "Ectopic hormone production" In: Wyngaarden JB, Smith LB, Bennet JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1992, 1037-40.
- 5- Özyardımcı N. Primer Bronş Kanseri. In: Özyardımcı N (eds) Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Bursa:Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999:733-46.

- 6- Blanke CD, Johnson DH. Treatment of small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9(1): 101-10.
- 7- Manavoglu O, Evrensel T, Orhan B, Kıyıcı M, ve ark. Ektopik ACTH salgılayan büyük hücreli akciğer kanseri olgusu. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 1998; 25(1-2-3): 49-51.
- 8- Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994;73(5): 1361-7.
- 9- Delisle L, Boyer MJ, Warr D, Kilinger D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small cell of the lung. *Arch Int Med* 1993; 153: 746-52.
- 10- Service FJ. Hypoglycemia. *Med Clin North Am* 1995; 79(1): 1-10.
- 11- Monsieur I, Meysman M, Noppen M, de Greve J, et al. Non-small cell lung cancer with multiple paraneoplastic syndromes. *Eur Respir J* 1995;8(7): 1231-4.

## D U Y U R U

25. Yıl Akciğer Günleri Kongresi 6-10 Mayıs 2000 tarihleri arasında Bursa Kervansaray Termal Hotel'de yapılacaktır. Kongre kapsamında bir de Göğüs Cerrahisi Kursu düzenlenmiştir. Göğüs Hastalıkları ve Tb. Anabilim Dalı'nın ve Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli katkılarıyla hazırlanan yurt dışı katılımlı zengin bilimsel programın tüm hekim arkadaşlarımıza faydalı olacağı inancındayız. Kongre ile ilgili ayrıntılı bilgiye aşağıdaki adresten ulaşabilirsiniz.

Kongre Başkanı

Prof.Dr. Nihat Özyardımcı

Kongre kayıt, konaklama ve stand satışı için;

Gökada Turizm Toplantı ve Kongre Departmanı

Tel: 0 224 232 21 60

Fax: 0 224 232 18 01

E-mail: kongre @ gokada.com.tr.

Online kayıt: [www.gokada.com.tr/kongre/akciğer.htm](http://www.gokada.com.tr/kongre/akciğer.htm)