

Carcinóide Pulmonar: Análise de Experiência Institucional e Fatores Prognóstico



ARTIGO ORIGINAL

Pulmonary Carcinoid: Analysis of a Single Institutional Experience and Prognostic Factors

Sílvia da Silva CORREIA¹, Carlos PINTO², João BERNARDO²
Acta Med Port 2014 Nov-Dec;27(6):xxx-xxx

RESUMO

Introdução: Os tumores carcinóides pulmonares são tumores raros com origem nas células neuro-endócrinas do pulmão. Classificam-se de acordo com os critérios da OMS em carcinóides típicos ou atípicos. Quando comparados com outros tipos de neoplasia pulmonar, os tumores carcinóides apresentam melhor prognóstico.

Objetivos: Caracterização dos doentes com diagnóstico histológico de tumor carcinóide observados numa instituição. Análise dos fatores que influenciaram o prognóstico.

Material e Métodos: Análise retrospectiva incluindo todos os doentes com diagnóstico histológico de tumor carcinóide pulmonar durante um período de 11 anos numa instituição. Os tumores foram classificados em típicos e atípicos de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde de 2004. O estadiamento foi feito com base na classificação TNM de 2009 para o carcinoma do pulmão de não pequenas células: T (Tumor); N (Ganglionar); M (Metástase).

Resultados: Foram incluídos 59 doentes: 53 carcinóides típicos e seis carcinóides atípicos. Destes, 90% foram submetidos a cirurgia. O follow-up médio foi de 57 meses. A mortalidade operatória foi de 2% ($n = 1$) tratando-se de cirurgia paliativa para um doente em estágio IV. Em 49 doentes não se verificou envolvimento ganglionar (ganglionar) um doente apresentava doença ganglionar e oito doentes apresentavam doença ganglionar e um doente apresentava doença ganglionar e metástase. A sobrevivência global aos cinco anos foi de 79,2%: 80,2% nos carcinóides típicos e 66,7% nos carcinóides atípicos ($p < 0,05$). Nos doentes tumor 1 a sobrevivência foi de 88,1% e de 58,2% nos tumor 2-4 ($p < 0,01$). Nos doentes ganglionar 1 a sobrevivência aos cinco anos foi de 89,7% e de 36% para os doentes ganglionar 1-ganglionar 2 ($p < 0,001$). Os doentes com doença metástase apresentaram uma sobrevivência aos cinco anos de 85,9% sendo de 0% nos doentes metástase 1 ($p < 0,01$). Dos 11 doentes que necessitaram de quimioterapia adjuvante, 45,4% eram carcinóides atípicos.

Discussão: Na nossa série, a cirurgia no tumor carcinóide pulmonar demonstrou-se segura, com uma baixa taxa de complicações no pós-operatório. Observou-se pior prognóstico em doentes com tumor carcinóide atípico, tumores com mais de 3 cm, com envolvimento ganglionar ou presença de metástase. A sobrevivência aos cinco anos nos tumores carcinóides típicos foi excelente (80,2%), correspondente à encontrada na literatura. No tumor carcinóide atípico, a sobrevivência aos cinco anos foi de 66,7% também concordante com os dados obtidos em estudos anteriores.

Conclusões: Os tumores carcinóides pulmonares são na maioria carcinóides típicos com uma excelente sobrevivência a longo prazo. A cirurgia de ressecção é o tratamento de eleição nestes doentes. Os fatores relacionados com um pior prognóstico foram o subtipo histológico (carcinóides típicos versus carcinóides atípicos), o tamanho do tumor, o envolvimento ganglionar e a presença de metástases.

Palavras-chave: Neoplasias do Pulmão; Tumor Carcinóide; Estadiamento.

ABSTRACT

Introduction: Carcinoid tumors of the lung are rare neoplasms of neuroendocrine origin. According to the World Health Organization, they can be classified into typical carcinoids and atypical carcinoids. The outcome, when compared to other lung neoplasms is usually favorable.

Objectives: To characterize the population of patients with a diagnosis of carcinoid tumor, treated in a single institution and analyze the prognostic factors.

Material and Methods: Retrospective analysis including all the patients with histological diagnosis of lung carcinoid tumor during an 11 year period (1999-2010) in a single institution. The tumors were classified according to the World Health Organization classification of carcinoids tumors in 2004. Staging was made according to the TNM classification of 2009 for non-small lung cancer: T (Tumor); N (Node); M (metastasis).

Results: 59 patients were evaluated, including 53 with typical carcinoids and 6 with atypical carcinoid. 90% of the patients were submitted to surgery. The mean follow-up period was 57 months and the only postoperative mortality rate was 2% (one single case of palliative surgery). Histologic staging showed 49 patients in stage node 1, node 1, node 1 and 1 node 2. The 5-year survival was 79.2%: 80.2% for typical carcinoid and 66.7% for atypical carcinoid ($p < 0.05$). The 5-year survival was 88.1% in tumor 1 patients and 58.2% in tumor 2-4 patients ($p < 0.01$). In node 1 patients, the 5-year survival was 89.7% while in node 1-node 2 it was 36% ($p < 0.001$). The 5-year survival was 85.9% in metastasis disease and 0% in metastasis disease ($p < 0.01$). Of the 11 patients who were submitted to adjuvant chemotherapy, 45.4% had atypical tumors.

Discussion: In our sample, surgical treatment was safe, with a low postoperative complication rate. The prognosis was worse for atypical tumors, tumors with more than 3 cm, tumors with nodal involvement or metastasis. The five-year survival for typical carcinoid was excellent (80.2%), in agreement with the literature. For atypical carcinoid, the five-year survival was 66.7%, also similar to previous studies.

Conclusions: In our institution, most of the lung carcinoids are typical and have an excellent long term survival. The mainstay of treatment is surgical resection. The factors that were related to a poor prognosis were the histological subtype (typical carcinoids versus

1. Serviço de Pneumologia. Unidade Local de Saúde. Guarda. Portugal.

2. Centro de Cirurgia Cardiorrespiratória. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Recebido: 31 de Março de 2014 - Aceite: 21 de Julho de 2014 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



atypical carcinoids), the size of the tumor, the mediastinal lymphatic involvement and the presence of metastasis.

Keywords: Carcinoid Tumor; Lung Neoplasms; Neoplasm Staging.

INTRODUÇÃO

Os tumores carcinóides pulmonares são tumores bem diferenciados com origem nas células neuro-endócrinas do pulmão. São tumores raros, representando 0,4 a 3% dos tumores pulmonares ressecados e 23 a 30% de todos os tumores neuroendócrinos.^{1,2} São classificados em típicos ou atípicos de acordo com os critérios histológicos da Organização Mundial de Saúde de 2004: o tumor carcinóide típico é um tumor com < 2 mitoses/2 mm², sem necrose e um tamanho superior a 5 mm. Os carcinóides atípicos distinguem-se por um número de mitoses de dois a 10, existência de necrose ou distorção da arquitetura.³ Em termos clínicos, são geralmente tumores centrais que cursam com obstrução brônquica. Os sintomas mais frequentes são a tosse ou hemoptise mas muitos doentes são assintomáticos.^{4,5} Podem ocorrer em qualquer idade e não existe diferença entre os dois sexos. Relativamente ao prognóstico, quando comparados com outros carcinomas pulmonares de não pequenas células, os carcinóides apresentam geralmente um prognóstico favorável após ressecção cirúrgica. Os tumores carcinóides típicos raramente metastizam e apresentam uma sobrevivência aos cinco anos que varia entre os 87 a 100%.⁶⁻⁷ Pelo contrário, os tumores carcinóides atípicos apresentam um risco maior de metastização e a sobrevivência aos cinco anos varia entre os 25 a 69%.^{8,9} Poucos estudos avaliaram o prognóstico dos tumores carcinóides de acordo com o subtipo histológico, tipo de cirurgia, tamanho do tumor, envolvimento ganglionar e presença de metástases, segunda a nova classificação TNM.^{10,11} O objetivo do presente estudo é assim a caracterização dos doentes com diagnóstico de tumor carcinóide e a análise dos fatores que influenciaram o prognóstico num centro terciário.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo todos os doentes com um diagnóstico de tumor carcinóide pulmonar realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra no período de 1999 a 2010. Os dados foram obtidos através da consulta do processo clínico de cada doente

e incluíam variáveis epidemiológicas, clínicas (anamnese com ênfase nos sintomas e exame físico), intervenções (incluindo broncoscopia, biópsia transtorácica e cirurgias) e dados relativos ao prognóstico. O diagnóstico histológico foi confirmado por um anatomo-patologista com experiência em carcinomas neuroendócrinos e todos foram classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial Saúde.³ O estadiamento foi feito com base na classificação TNM de 2009 para o carcinoma do pulmão de não pequenas células: T (Tumor); N (Ganglionar); M (Metástase).^{12,13} A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software* IBM SPSS, versão 17. A sobrevivência aos cinco anos foi estimada pelo método de Kaplan e Meier. A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 59 doentes: 33 homens e 26 mulheres com uma idade média de $54,5 \pm 14,5$ anos (16 - 79) (Fig. 1).

De acordo com a classificação histológica, 53 doentes apresentavam um tumor carcinóide típico (CT) e seis, um carcinóide atípico (CA). A descrição da amostra pode ser consultada na Tabela 1.

A maioria dos doentes apresentava como sintoma principal a tosse (47%), 34% toracalgia, 29% dispneia, 15% hemoptise e 2% síndrome de Cushing. Em 29% dos casos não se observaram sintomas. Radiologicamente a neoplasia foi identificada na tomografia computadorizada do tórax sob a forma de um nódulo central em 51% dos doentes, de um nódulo periférico em 34% e sob a forma de atelectasia em 15%. Dentro dos nódulos centrais ($n = 30$), a maioria estava localizada no lobo superior e inferior direito. A localização tumoral pode ser observada na Tabela 2.

Quando comparados os sintomas com a localização do tumor (central vs. periférica), a hemoptise foi mais frequente nos tumores centrais ($p = 0,012$). Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à dispneia, tosse e toracalgia.

O estadiamento tumoral encontra-se resumido na Tabela 3. Em 49 doentes, não se verificou envolvimento

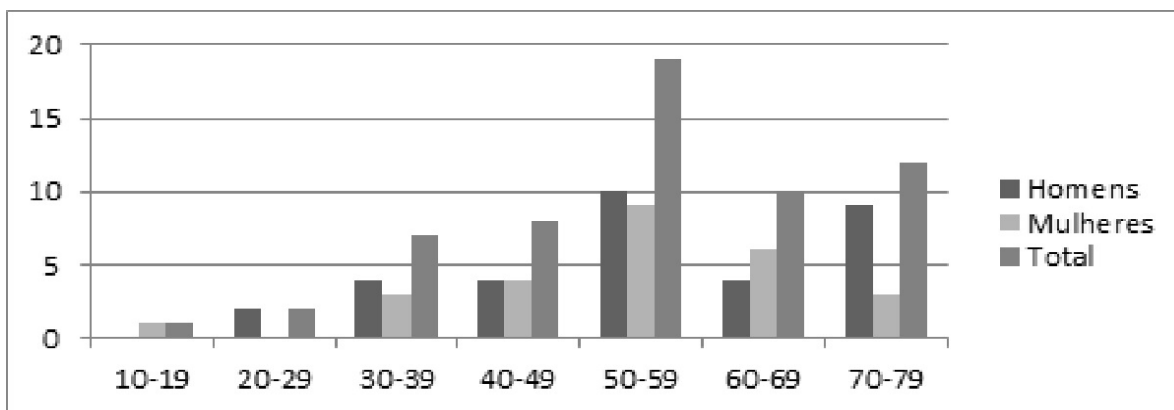


Figura 1 - Distribuição dos doentes por intervalo de idade e género

Tabela 1 - Características histológicas, clínicas e radiológicas

Características histológicas, clínicas e radiológicas		
Histológica	n	%
Carcinoide típico	53	89,8%
Carcinoide atípico	6	10,2%
Sintomas		
Tosse	28	47,0%
Toracalgia	20	34,0%
Dispneia	17	29,0%
Hemoptise	9	15,0%
Síndrome de Cushing	1	2,0%
Assintomático	17	29,0%
Apresentação radiológica		
Nódulo central	30	51,0%
Nódulo periférico	20	34,0%
Atelectasia	9	15,0%

Tabela 2 - Localização dos tumores carcinóides brônquicos

Localização dos tumores carcinóide brônquicos		
Local	n	%
Brônquio principal direito	2	3,4%
Brônquio principal esquerdo	5	8,5%
Lobo superior direito	11	18,7%
Lobo médio	10	16,9%
Lobo inferior direito	10	16,9%
Lobo superior esquerdo	13	22%
Lobo inferior esquerdo	8	13,6%
TOTAL	59	100%

ganglionar (N0). No grupo dos CT ($n = 53$ doentes), 47 doentes (89%) não apresentavam envolvimento ganglionar (N0), enquanto que no grupo dos CA (6 doentes), a maioria apresentava doença N2 ou N3 (50%).

Relativamente ao diagnóstico, a broncoscopia flexível foi realizada em 69% ($n = 41$) dos doentes sendo que em 90% destes foi visualizado o tumor (classificado assim como central). Nos tumores considerados centrais ($n = 37$), 83% eram CT. Todos foram submetidos a biópsia brônquica: em 76% foi identificado um tumor carcinóide, em 21% o resultado histopatológico foi inconclusivo e em 3% revelou outro subtipo de neoplasia pulmonar. A biópsia transtorácica por agulha foi efectuada em 12% dos doentes sendo

que em 86% foi identificado um tumor carcinóide e em 14% revelou outro tipo de neoplasia pulmonar.

A maioria dos doentes ($n = 53$; 90%) foi sujeita a cirurgia. A causa mais frequente para o tratamento não cirúrgico foi a presença de doença metastizada (quatro doentes); um doente foi submetido a terapêutica endoscópica e um doente recusou tratamento cirúrgico. O procedimento cirúrgico consistiu em lobectomia em 64% dos doentes, ressecção sublobar atípica em 26%, pneumectomia em 7% e bilobectomia em 4%. O procedimento incluiu linfadedectomia mediastínica radical em todos os doentes. A mortalidade operatória foi de 2% (um doente) tratando-se de cirurgia paliativa para um doente de 57 anos de idade e

Tabela 3 - Estadiamento dos doentes com tumor carcinoide pulmonar

Variável		n	%
Tumor primário	T1a	25	42,4%
	T1b	16	27,1%
	T2a	10	17%
	T2b	2	3,4%
	T3-T4	6	10,1%
Envolvimento ganglionar	N0	49	83%
	N1	1	1,7%
	N2	8	13,6%
	N3	1	1,7%
Metastização	M0	55	93%
	M1	4	7%
Estádio	I	49	83%
	II	1	1,7%
	III	5	8,5%
	IV	4	6,8%

Tabela 4 - Sobrevivência dos doentes com tumor carcinoide pulmonar

		n	Mortalidade	Sobrevivência aos 5 anos	p
Sexo	Masculino	33	33,3%	71,2%	> 0,05
	Feminino	26	15,4%	90,4%	
Idade	16-40	11	9%	90,9%	>0,05
	41-60	30	23,3%	77,1%	
	> 60	18	38,9%	76,2%	
Subtipo	Típico	53	20,8%	80,2%	<0,05
	Atípico	6	66,7%	66,7%	
Tumor	T1	41	14,6%	88,1%	<0,01
	T2-T4	18	50%	58,2%	
Envolvimento ganglionar	N0	49	16,3%	89,7%	<0,001
	N1-N3	10	70%	36,0%	

metástase pulmonar contra lateral única. A cirurgia consistiu em exérese de lesão hilar direita de grandes dimensões que comprimia o mediastino e a aurícula direita. Observaram-se complicações no pós-operatório em 24% dos doentes: derrame pleural ($n = 6$; 10%), pneumotórax ($n = 5$; 8%), empiema ($n = 1$; 2%) e hemorragia ($n = 1$; 2%). O follow-up médio foi de 57 meses (0 - 144). Registaram-se 15 mortes,

nove relacionadas com a neoplasia e seis por causas não relacionadas (três doentes faleceram com enfarte agudo do miocárdio e três com acidente vascular cerebral isquémico). Nos falecidos, 11 doentes apresentavam CT e quatro CA. Oito doentes apresentaram metastização: dois CA e seis CT. Nos CT, quatro tiveram metastização pulmonar e dois metastização hepática. Nos CA a metastização foi

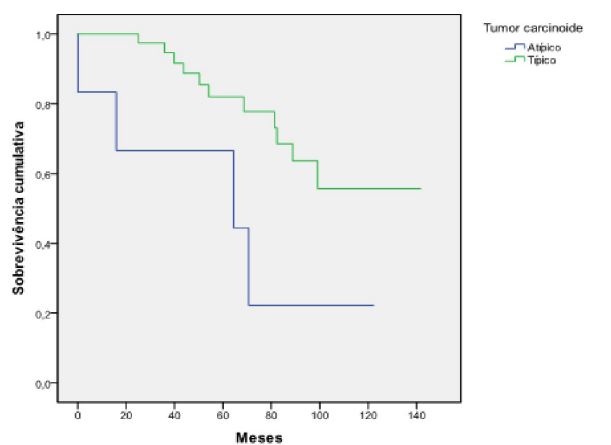


Figura 2 Curva de sobrevivência global nos tumores carcinóides

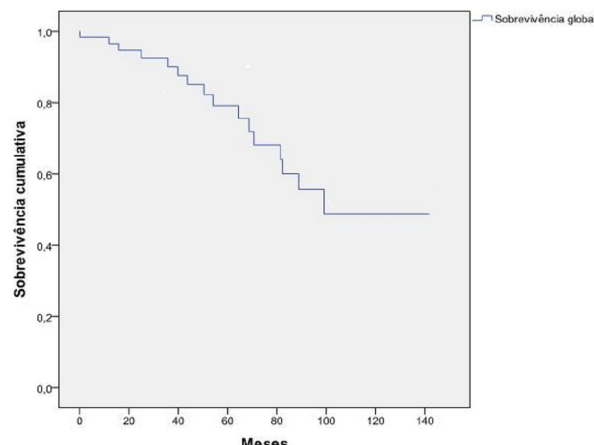


Figura 3 Curva de sobrevivência nos doentes com CT e CA

exclusivamente pulmonar.

Os doentes submetidos a ressecção sublobar atípica não apresentaram diferenças na sobrevivência em relação aos doentes submetidos a ressecção lobar (*Log-rank*; $p = 0,359$).

A sobrevivência global aos cinco anos foi de 79,2% (Tabela 4): 71,2 % no sexo masculino e 90,4% no sexo feminino ($p > 0,05$). De acordo com o escalão etário (16-40 anos; 41-60 anos; > 60 anos), a sobrevivência aos cinco anos foi de 90,9%, 77,1% e 76,2% respectivamente ($p > 0,05$). A sobrevivência aos cinco anos nos CT foi de 80,2% e 66,7% nos CA ($p < 0,05$). Nos doentes com tumor inferior a 3 cm (T1), a sobrevivência aos cinco anos foi de 88,1% sendo de 58,2% nos restantes doentes (T2-T4) ($p < 0,01$). De acordo com o envolvimento ganglionar, os doentes com doença N0 apresentaram uma sobrevivência aos cinco anos de 89,7%, sendo de 36% nos restantes doentes (N2-N3) ($p < 0,001$). Os doentes com doença M0 apresentaram uma sobrevivência aos cinco anos de 85,9% sendo de 0% nos doentes M1 ($p < 0,01$).

Estes resultados encontram-se apresentados na Tabela 3. A análise da sobrevivência através de curvas de Kaplan-Meier é documentada nas Figs 2 e 3.

Dos 11 doentes que necessitaram de quimioterapia adjuvante, 45,4% eram CA. A quimioterapia consistiu em cisplatino e etoposido em todos os casos.

DISCUSSÃO

Os carcinóides broncopulmonares são tumores que surgem em idades mais jovens que os outros tipos de neoplasia pulmonar. Na nossa amostra estes ocorreram predominantemente na quinta década, o que corresponde ao descrito na literatura.^{3,12} O rácio homens/mulheres foi de 1,26 semelhante ao encontrado por Filosso et al (rácio de 1,33) e Cardillo et al (rácio de 1,11).¹⁴⁻¹⁶ A maioria dos doentes era sintomática (71%) o que corresponde a uma percentagem ligeiramente superior à previamente descrita.^{16,17} Em termos de localização, a maioria dos tumores estavam localizados nos lobos superiores, ao contrário de algumas

séries que apontam o lobo médio como o local favorito para o aparecimento dos tumores carcinóides pulmonares.¹⁸

A broncofibroscopia é um exame essencial na avaliação dos doentes com tumor carcinóide por este se apresentar frequentemente sob a forma de um tumor central. Na nossa série, 90% eram tumores centrais o que permite a realização de biópsias brônquicas e a obtenção de um diagnóstico atempado. No entanto, o diagnóstico histológico obtido com a biópsia brônquica exige confirmação com o da peça operatória. Como foi descrito, em 21% o resultado histopatológico da biópsia brônquica revelou alterações inespecíficas e em 3% revelou outro subtipo de neoplasia pulmonar. Já a biópsia transtorácica por agulha revela-se importante nos doentes com tumor periférico, não acessível à broncofibroscopia.

A maioria dos tumores considerados centrais (tumor endoscopicamente visível) eram tumores CT. Embora não se consiga explicar a razão dessa associação, esta já foi demonstrada noutras séries anteriores.¹

O tratamento de eleição do tumor carcinóide pulmonar é a ressecção cirúrgica. Dos 53 doentes submetidos a cirurgia, 6 apresentavam metástases ganglionares (11%). A ressecção sublobar atípica realizada nos doentes com CT central e sem metástases ganglionares permite uma ótima sobrevivência a longo prazo.^{2,17} Uma linfadenectomia mediastínica radical deve ser sempre realizada embora existam poucos estudos na literatura sobre este tema.^{19,20}

Na nossa série, a cirurgia no tumor carcinóide pulmonar demonstrou-se segura, com uma baixa taxa de complicações no pós-operatório.

Os carcinóides atípicos apresentam um maior risco de metastização e pior prognóstico que os CT. Observou-se pior prognóstico em doentes com CA, tumores com mais de 3 cm, com envolvimento ganglionar e com presença de metástase. A sobrevivência aos cinco anos nos CT foi excelente (80,2%), correspondente à encontrada na literatura.^{1,6} Nos CA, a sobrevivência aos cinco anos foi de 66,7% também concordante com os dados obtidos em estudos anteriores.^{3,6}

Não se verificaram diferenças na sobrevivência nos doentes submetidos a ressecção sublobar atípica em relação à ressecção lobar.

Achamos importante salientar que o facto de o estudo ter sido realizado no período compreendido entre 1999-2010 pode ser uma limitação do mesmo, dado o aparecimento recente de outros métodos diagnósticos e de estadiamento.

CONCLUSÃO

A nossa amostra exibiu características semelhantes às séries previamente reportadas. A maioria dos doentes apresentou-se em estadio ressecável e com excelente

prognóstico. O subtipo mais frequente foi o carcinóide típico sem envolvimento ganglionar. Os fatores relacionados com um pior prognóstico foram o subtipo histológico (CT vs. CA), o tamanho do tumor, o envolvimento ganglionar e a presença de metástases.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição e subsídio ou bolsa.

REFERÊNCIAS

- Escalon J, Detterbeck F, Shields T, LoCicero JI, Reed C, Feins R, editors. Carcinoid tumors. General thoracic surgery. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1539–54.
- Bertino EM, Confer FD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors. *Cancer*. 2009;115:4434–41.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:998–1005.
- Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:415–8.
- Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, et al. Longterm outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:156–61.
- Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young G, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:50–5.
- Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Canizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:192–7.
- Rizzardi G, Marulli G, Bertolotti L, Calabrese F, Sartori F, Rea F. Sleeve resections and bronchoplastic procedures in typical central carcinoid tumors. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:42–5.
- Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:339–3.
- Skov BG, Krasnik M, Lantuejoul S, Skov T, Brambilla E. Reclassification of neuroendocrine tumors improves the separation of carcinoids and the prediction of survival. *J Thorac Oncol*. 2007;3:1410–5.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant Tumors. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
- Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J. Thorac Oncol*. 2008;3:1213–33.
- Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:303–9.
- Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:934–44.
- Naalsund A, Rostad H, Strøm EH, Lund MB, Strand TE. Carcinoid lung tumors- incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:565–9.
- Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, et al. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1838–42.
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119:1647–51.
- Kurul IC, Topcu S, Tastepe I, Yazici U, Altinok T, Cetin G. Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:883–7.
- Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*. 2001;119:1143–50.