



Tumores carcinoides brônquicos: segunda neoplasia primária e desfechos do tratamento cirúrgico

Jefferson Luiz Gross^{1,a}, Marcel Adalid Tapia Vega^{1,b}, Guilherme Strambi Frenhi^{1,c},
Silvio Melo Torres^{1,d}, Antonio Hugo José Froes Marques Campos^{1,e},
Clovis Antonio Lopes Pinto^{1,f}, Felipe D'Almeida Costa^{1,g}, Fabio José Haddad^{1,h}

1. A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-5124-2235>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-4166-6728>
- c. <http://orcid.org/0000-0001-6690-4166>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-7274-3602>
- e. <http://orcid.org/0000-0001-5322-7549>
- f. <http://orcid.org/0000-0003-1711-0081>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-6470-749X>
- h. <http://orcid.org/0000-0003-0293-4897>

Recebido: 29 abril 2018.

Aprovado: 9 janeiro 2019.

Trabalho realizado no A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar os determinantes do prognóstico em pacientes com tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente e possível segunda neoplasia primária concomitante. **Métodos:** Trata-se de uma análise retrospectiva de 51 tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente entre 2007 e 2016. A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada pelo método de Kaplan-Meier, e os determinantes do prognóstico foram avaliados. As neoplasias primárias concomitantes aos tumores carcinoides brônquicos foram identificadas por meio da análise dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** A mediana de idade foi de 51,2 anos, 58,8% dos pacientes eram do sexo feminino e 52,9% eram assintomáticos. A classificação histológica mais comum foi carcinóide típico (em 80,4%). A SLD em cinco anos foi de 89,8%. A expressão de Ki-67 foi determinada em 27 pacientes, e a SLD em cinco anos foi melhor nos pacientes nos quais a expressão de Ki-67 foi $\leq 5\%$ do que naqueles nos quais a expressão de Ki-67 foi $> 5\%$ (100% vs. 47,6%; $p = 0,01$). Neoplasias primárias concomitantes foram observadas em 14 (27,4%) dos 51 casos. Entre as neoplasias primárias malignas concomitantes, a mais comum foi o adenocarcinoma pulmonar, observado em 3 casos. Neoplasias primárias concomitantes foram mais comuns em pacientes assintomáticos e naqueles com tumores pequenos. **Conclusões:** A resseção cirúrgica é o principal tratamento de tumores carcinoides broncopulmonares e propicia um bom prognóstico. É provável que tumores carcinoides brônquicos se relacionem com segunda neoplasia primária.

Descritores: Tumor carcinóide/diagnóstico; Tumor carcinóide/cirurgia; Segunda neoplasia primária; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

Tumores carcinoides são neoplasias malignas raras provenientes de células neuroendócrinas. O sistema broncopulmonar é o segundo sítio mais comum, com 20-25% dos tumores carcinoides. Os tumores carcinoides brônquicos correspondem a 1-5% dos casos de câncer de pulmão.⁽¹⁻³⁾ Crescimento lento e baixa taxa de metástase são características dos tumores carcinoides. Histologicamente, os tumores carcinoides pulmonares são classificados em típicos e atípicos de acordo com algumas características, tais como número de mitoses e presença de necrose.⁽⁴⁾ Já se sugeriu que a classificação deveria ser alterada para tumores neuroendócrinos bem a moderadamente diferenciados; entretanto, a classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde mantém os termos carcinóide típico e atípico para tumores brônquicos.⁽⁴⁾

Os princípios de estadiamento e tratamento cirúrgico de tumores carcinoides são os mesmos que os de outros tipos de câncer de pulmão. No entanto, como os tumores carcinoides têm um comportamento menos agressivo, vários aspectos do tratamento clínico e cirúrgico permanecem controversos. Os determinantes

prognósticos mais comuns são a classificação histológica, o tamanho do tumor e a expressão de Ki-67. Entretanto, como a maioria das séries de casos é pequena, não há consenso sobre os determinantes dos desfechos clínicos.^(5,6) Outro aspecto controverso dos tumores carcinoides é sua relação com segunda neoplasia primária. Há relação entre tumores carcinoides provenientes de diferentes sítios primários e segunda neoplasia primária em cerca de 20% dos casos.^(1,7-9)

O objetivo do presente estudo foi analisar os determinantes do prognóstico em pacientes com tumores carcinoides brônquicos tratados cirurgicamente e possível segunda neoplasia primária concomitante.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo com dados extraídos dos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico histológico de tumor carcinóide brônquico submetidos a resseção cirúrgica no A.C. Camargo Cancer Center, na cidade de São Paulo (SP), entre 2007 e 2016. Durante o período estudado, 1.623 pacientes foram submetidos a resseção pulmonar. Em 60 deles, foram realizadas resseções de tumores carcinoides. Destes, 3

Endereço para correspondência:

Jefferson Luiz Gross. Rua Prof. Antonio Prudente, 211, Liberdade, CEP 01509-010, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2189-5119. Fax: 55 11 2189-5119. E-mail: jeffluizgross@yahoo.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

foram excluídos porque não haviam sido submetidos a ressecção cirúrgica completa e 6 foram excluídos em virtude de dados incompletos nos prontuários. Portanto, 51 pacientes (3,1%) foram submetidos a ressecção cirúrgica completa em virtude de tumor carcinóide brônquico e foram incluídos no presente estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax e broncoscopia. Foram considerados tumores centrais os visualizados diretamente durante a broncoscopia e periféricos os que não o foram. O estadiamento baseou-se na TC de tórax, broncoscopia, tomografia por emissão de pósitrons com TC, ressonância magnética cerebral e cintilografia com octreotida radiomarcada, a critério do médico assistente.

Todos os blocos de parafina foram analisados por patologistas a fim de estabelecer o diagnóstico histológico e classificar os tumores carcinoides em típicos e atípicos conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde.^(10,11) O diagnóstico histológico e a classificação final foram feitos após a análise das peças cirúrgicas.

Os dados compilados incluíram idade, sexo, história de tabagismo, sintomas, método diagnóstico, localização do tumor, estágio clínico, tipo de ressecção cirúrgica, tamanho do tumor, número de linfonodos mediastinais ressecados, classificação histológica, expressão de Ki-67, presença de segunda neoplasia primária e estado na última avaliação de acompanhamento. O estadiamento dos tumores foi realizado em conformidade com a 7ª edição da classificação TNM de tumores malignos.⁽¹²⁾

Neoplasias primárias concomitantes a tumores carcinoides brônquicos foram identificadas por meio da análise dos prontuários dos pacientes. De acordo com o momento do diagnóstico, as neoplasias concomitantes foram classificadas em anteriores, simultâneas e subsequentes aos tumores carcinoides brônquicos. O diagnóstico de segunda neoplasia primária menos de 3 meses depois do diagnóstico de tumor carcinóide brônquico foi considerado diagnóstico simultâneo.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). As variáveis contínuas foram expressas em forma de mediana (mínimo-máximo) para descrever as características dos pacientes. As diferenças entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. As taxas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier, e os grupos foram comparados pelo teste de *log-rank*. Em todos os testes, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Protocolo n. 1.607.727).

RESULTADOS

Durante o período estudado, 51 pacientes foram identificados e incluídos na análise. A idade variou de 16,6 a 86,1 anos (mediana: 51,2 anos). A maioria

dos pacientes era assintomática (52,9%). Entre os que apresentaram manifestações clínicas ($n = 24$), os sintomas mais comuns foram pneumonia, em 16, sibilância, em 7, hemoptise, em 6, dispneia, em 3 e tosse, em 1. O tamanho dos tumores variou de 0,4 a 7,5 cm (mediana: 2,5 cm). Outras características clinicopatológicas são apresentadas na Tabela 1.

Todos os pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica completa. Foi realizada lobectomia em 43 casos (84,3%), ressecção em cunha em 4 (7,8%) e pneumonectomia em 4 (7,8%). Foi realizada broncoplastia com lobectomia em 9 pacientes (17,6%) e arterioplastia pulmonar em 1. A mediana de linfonodos removidos foi 6 (variação: 0-31); 3 pacientes (5,8%) apresentaram metástase linfonodal. O tempo de internação hospitalar pós-operatória variou de 3 a 20 dias (mediana: 6 dias). Complicações pós-operatórias foram identificadas em 11 pacientes (21,6%): escape aéreo prolongado, em 3, derrame pleural, em 2, hemotórax, em 1, quilotórax, em 1, empiema pleural, em 1, dor crônica, em 1, infecção da ferida cirúrgica, em 1 e abdome agudo obstrutivo, em 1. Não houve mortalidade no pós-operatório.

O período de acompanhamento variou de 0,3 a 115,4 meses (mediana: 37,6 meses). Houve recidiva sistêmica em 3 pacientes (pulmão, ossos, suprarenais e pleura). Não houve recidiva local nem morte por câncer.

A sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos foi de 89,8% (Figura 1). A Tabela 2 mostra os determinantes da SLD em 5 anos. Houve relação entre elevada expressão de Ki-67 e pior SLD (Figura 2). A SLD foi maior nos pacientes com expressão de Ki-67 $\leq 5\%$

Tabela 1. Características clinicopatológicas dos pacientes (N = 51).

Característica	n	%
Sexo		
Feminino	30	41,2
Masculino	21	58,8
Tabagismo		
Sim	16	31,4
Não	35	68,6
Manifestação clínica		
Sem sintomas	27	52,9
Sintomas clínicos	24	47,1
Histologia		
Típica	41	80,4
Atípica	10	19,6
Lado acometido		
Direito	33	64,7
Esquerdo	18	35,3
Localização		
Central	34	66,7
Periférica	17	33,3
Lobo de origem		
Superior	22	43,1
Médio	08	15,7
Inferior	21	41,2

do que naqueles com expressão de Ki-67 > 5%. No entanto, a expressão de Ki-67 foi determinada em apenas 27 pacientes. Embora a SLD tenha sido maior nos pacientes com tumores carcinoides típicos do que naqueles com tumores carcinoides atípicos (92% vs. 82%), a diferença não foi significativa ($p = 0,55$).

Catorze pacientes (27,5%) apresentaram segunda neoplasia primária. Destes, 11 receberam diagnóstico de tumor carcinoide brônquico típico. Apenas 5 pacientes eram fumantes. Dos 14 pacientes com segunda neoplasia primária, 11 (21,5%) apresentaram neoplasia maligna e 3 (6,0%) apresentaram neoplasia benigna. As neoplasias malignas mais comuns foram o adenocarcinoma pulmonar, em 3, e o carcinoma ovariano, em 2. As características das neoplasias primárias concomitantes são apresentadas na Tabela 3.

A segunda neoplasia primária foi considerada anterior, simultânea e subsequente ao tumor carcinoide brônquico em 6 (11,8%), 5 (9,8%) e 3 (5,9%) dos pacientes, respectivamente. A mediana de tempo entre o diagnóstico de neoplasia primária anterior e tumor carcinoide brônquico foi de 20,6 meses (variação: 7,8-196,8 meses), ao passo que a mediana de tempo entre o diagnóstico de neoplasia primária subsequente e tumor carcinoide brônquico foi de 34,7 meses (variação: 17,8-42,6 meses).

As correlações entre diferentes características dos tumores carcinoides brônquicos e neoplasias primárias concomitantes são apresentadas na Tabela 4. Como se pode observar na Tabela 4, as neoplasias primárias concomitantes foram mais comuns em pacientes assintomáticos e naqueles com tumores carcinoides brônquicos pequenos (T1 ou T2).

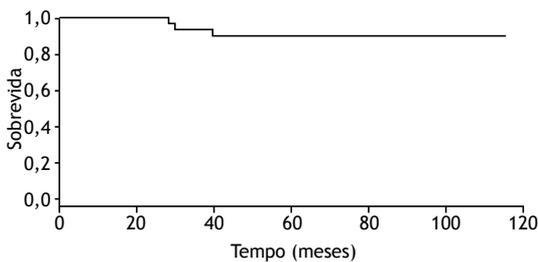


Figura 1. Sobrevivida livre de doença em pacientes com tumores carcinoides brônquicos submetidos a ressecção cirúrgica completa.

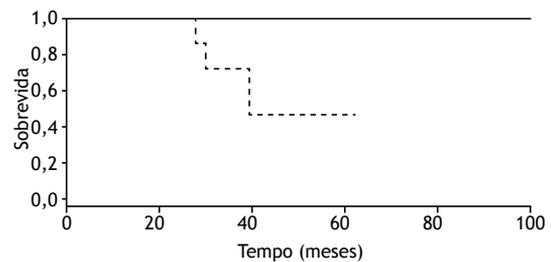


Figura 2. Sobrevivida livre de doença e expressão de Ki-67. Linha contínua: Ki-67 ≤ 5%. Linha tracejada: Ki-67 > 5% ($p = 0,01$).

Tabela 2. Análise univariada dos determinantes da sobrevivida livre de doença em cinco anos.

Variável	n	SLD em cinco anos, %	p
Idade, anos			
≤ 55	28	88,2	0,64
> 55	23	93,7	
Sexo			
Masculino	21	93,3	0,56
Feminino	30	85,9	
Tabagismo			
Fumante	16	90	0,82
Não fumante	35	89,5	
Histologia			
Típica	41	92	0,55
Atípica	10	80	
Apresentação clínica			
Assintomático	27	92,9	0,48
Sintomático	24	86,7	
Localização			
Central	31	88,2	0,64
Não central	20	91,7	
Estágio T			
T1 e T2	32	90,5	0,95
T3	19	90	
Expressão de Ki-67			
≤ 5%	19	100	0,01
> 5%	08	47,6	

SLD: sobrevivida livre de doença; e T: tumor.

DISCUSSÃO

Os tumores carcinoides correspondem a 0,5% de todas as neoplasias malignas, e apenas 20-25% deles são provenientes do sistema broncopulmonar.⁽¹⁾ Como se trata de uma neoplasia rara, a maioria dos estudos sobre tumores carcinoides é de natureza retrospectiva e inclui um pequeno número de pacientes recrutados ao longo de muito tempo.^(5,6) Nosso estudo incluiu 51 pacientes ao longo de 10 anos, uma amostra igual à de outras séries de casos em uma única instituição, ou mesmo maior.^(6,13,14)

No presente estudo, a maioria dos tumores carcinoides foi típica e pequena, sem manifestações clínicas. As

mesmas características foram descritas em diferentes estudos, o que sugere que os tumores carcinoides têm comportamento clínico indolente.^(5,14) Manifestações clínicas ocorrem em 40-50% dos casos,^(2,7,15) e as mais comuns são pneumonia recorrente, hemoptise, sibilância, dispneia e tosse, como em nosso estudo.

A resseção cirúrgica é o principal tratamento curativo de tumores carcinoides brônquicos; entretanto, existem algumas questões sobre a extensão da resseção e o papel da linfadenectomia mediastinal.^(16,17) Segundo alguns autores, a resseção sublobar é uma abordagem cirúrgica apropriada para tumores carcinoides brônquicos típicos periféricos. No entanto, outros recomendam a lobectomia/pneumonectomia, independentemente do tipo histológico.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Como todos os estudos supracitados foram retrospectivos e compararam grupos heterogêneos de pacientes, é difícil tirar conclusões definitivas sobre a extensão da resseção cirúrgica no tratamento de tumores carcinoides brônquicos.⁽¹⁶⁾ A resseção sublobar poderia ser um procedimento adequado para tumores carcinoides brônquicos típicos periféricos pequenos. Além disso, a pneumonectomia deve ser evitada quando se realiza broncoplastia ou arterioplastia.^(1,19-21)

Não existem estudos definitivos sobre o papel da linfadenectomia mediastinal na sobrevida em longo prazo. Um grupo de autores observou metástases linfonodais mediastinais em 11,1% dos casos, e a maioria dos casos classificados em N2 (83,3%) não foi identificada durante a avaliação pré-operatória.⁽²²⁾ Como as metástases linfonodais mediastinais parecem ser determinantes do prognóstico, a resseção de

Tabela 3. Características da segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides brônquicos.

Sítio primário e tipo	n
Neoplasia benigna	
Adenoma de parótida	1
Neurofibroma brônquico	1
Adenoma de paratireoide	1
Neoplasia maligna	
Pulmão, adenocarcinoma	3
Ovário, carcinoma seroso	2
Cólon e reto, adenocarcinoma	1
Melanoma	1
Palato, carcinoma de células escamosas	1
Tireoide, carcinoma papilar	1
Testículo, tumor de células germinativas	1
Colo do útero, carcinoma de células escamosas	1

Tabela 4. Correlação de variáveis clinicopatológicas em pacientes com tumores carcinoides brônquicos com e sem segunda neoplasia primária.

Variável	Segunda neoplasia primária		p
	Sim	Não	
Idade, anos			
≤ 55	5 (17,9%)	23 (82,1%)	0,09
> 55	9 (39,1%)	14 (60,9%)	
Sexo			
Masculino	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,15
Feminino	6 (20,0%)	24 (80,0%)	
Tabagismo			
Fumante	5 (31,2%)	11 (68,8%)	0,68
Não fumante	9 (25,7%)	26 (74,3%)	
Histologia			
Típica	13 (31,7%)	28 (68,3%)	0,25
Atípica	1 (10,0%)	9 (90,0%)	
Apresentação clínica			
Assintomático	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0,05
Sintomático	4 (22,2%)	14 (77,8%)	
Localização			
Central	7 (22,6%)	24 (77,4%)	0,33
Não central	7 (35,0%)	13 (65,0%)	
Estágio T			
T1 e T2	12 (37,5%)	20 (62,5%)	0,05
T3	2 (10,5%)	17 (89,5%)	

T: tumor.

linfonodos mediastinais pode ser importante para o estadiamento patológico e tratamento adequado.

Como em outros estudos,^(13,17,18) a lobectomia foi a resseção cirúrgica mais comum no presente estudo (realizada em 84,3% dos casos). Para evitar a pneumonectomia, foi realizada broncoplastia em 9 pacientes (17,6%) e arterioplastia em 1. A linfadenectomia mediastinal é nossa abordagem-padrão em todos os casos de câncer de pulmão. Entretanto, em nossa série de tumores carcinoides brônquicos, nenhum linfonodo foi removido em 3 pacientes. Esses pacientes eram mais velhos e foram submetidos a resseção sublobar de tumores pequenos e periféricos. Foram encontradas metástases em apenas 3 (5,8%) dos pacientes submetidos a linfadenectomia mediastinal. Apesar desses aspectos controversos, acreditamos que se deve realizar lobectomia com linfadenectomia mediastinal em todos os pacientes com desempenho clínico adequado, independentemente do tipo histológico e da ausência de metástases linfonodais no estadiamento clínico. Recomendamos essa abordagem porque às vezes a classificação histológica completa só é possível após a resseção completa e a análise de um espécime inteiro. A possível presença de metástases linfonodais das quais não há suspeita clínica exige que se realize a linfadenectomia.

Como os tumores carcinoides brônquicos costumam ter um comportamento biológico menos agressivo, a sobrevida global é boa. Vários estudos relataram taxas baixas de recidiva e sobrevida global em 5 anos superior a 80%.^(5,18,21)

Alguns fatores prognósticos podem ajudar a prever um comportamento biológico mais agressivo em tumores carcinoides brônquicos. Há relatos de que tumores carcinoides atípicos e metástases linfonodais relacionam-se com pior prognóstico.^(5,15,21,23) A histologia é considerada um fator prognóstico independente na maioria dos estudos.^(2,5,15,19,21,24) Ao contrário do que se descreveu na maioria dos estudos,^(5-7,11,21) não houve diferença significativa entre tumores carcinoides típicos e atípicos quanto à SLD em 5 anos em nosso estudo (92% vs. 80%). Segundo Cardilo et al.,⁽²⁴⁾ a histologia não é um determinante independente da sobrevida. Kornerup et al.⁽²⁵⁾ avaliaram 68 pacientes com tumores carcinoides e não observaram diferenças entre tumores típicos e atípicos quanto à sobrevida global. No tocante à histologia, nossos resultados não estão de acordo com os de outros estudos,^(5-7,11,21) possivelmente porque houve poucas (apenas três) recidivas e a mediana do período de acompanhamento foi baixa (37,6 meses) em nosso estudo.

Em nosso estudo, a expressão de Ki-67 foi a única variável que se relacionou com o prognóstico. Como não se determina rotineiramente a expressão de Ki-67 em nossa instituição, havia dados referentes à expressão de Ki-67 em apenas 27 pacientes, e qualquer análise estatística de um pequeno grupo de casos deve ser interpretada com cautela. Mesmo assim, a SLD foi significativamente maior em pacientes com expressão de Ki-67 < 5% em nossa amostra. Kornerup et al.⁽²⁵⁾ também relataram que a classificação histológica

(tumores típicos ou atípicos) não teve influência nos desfechos, mas a expressão de Ki-67 foi um importante fator prognóstico. Zahel et al.⁽²⁶⁾ questionaram a confiabilidade dessa classificação histológica para determinar o comportamento biológico de tumores carcinoides pulmonares. Eles concluíram que a expressão de Ki-67 e a contagem mitótica são melhores preditores do comportamento clínico desses tumores.^(25,26) Em virtude dessas controvérsias, os fatores prognósticos em pacientes com tumores carcinoides brônquicos devem ser continuamente avaliados.

A ocorrência de segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides tem sido descrita ao longo dos anos. Berge e Linel⁽⁸⁾ foram os primeiros a descrevê-la, em 1976; os autores observaram segunda neoplasia primária em 40,7% dos pacientes em seu estudo retrospectivo. Entretanto, neoplasias foram encontradas incidentalmente em 44,5% das autópsias, proporção que é semelhante à relatada para segunda neoplasia primária em pacientes com tumores carcinoides e sugere que a incidência de segunda neoplasia maligna primária em pacientes com tumores carcinoides não é maior do que a relatada em pacientes com outros tipos de câncer.⁽⁸⁾ Contudo, outros estudos, mais recentes, mostraram que a prevalência de pacientes com tumores carcinoides e segunda neoplasia primária varia de 18% a 25%.^(9,27-29)

Nosso estudo demonstrou forte relação entre tumores carcinoides brônquicos e outras neoplasias primárias (27,5%). A maioria dos tumores carcinoides brônquicos era pequena e assintomática e foi identificada após a detecção de outras neoplasias. Esses achados sugerem que os tumores carcinoides brônquicos foram achados incidentais em pacientes com neoplasias prévias. Ainda não há uma explicação para isso. Pode ser uma associação simples ou, como alguns autores sugerem,⁽³⁰⁾ a alta frequência de neoplasias concomitantes pode ser resultado da atividade mitogênica dos fatores de crescimento secretados por tumores carcinoides.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser levadas em consideração: sua natureza retrospectiva, o pequeno número de casos durante um longo período de tempo, o pequeno número de recidivas e o curto período de acompanhamento.

O presente estudo mostrou que os tumores carcinoides brônquicos são neoplasias raras e que a resseção cirúrgica completa propicia um bom prognóstico. Embora sejam necessários mais estudos para identificar determinantes do prognóstico, a atividade mitótica, medida pela expressão de Ki-67, parece ser um importante fator prognóstico. É provável que tumores carcinoides brônquicos se relacionem com segunda neoplasia primária. Os motivos dessa relação ainda não estão claros, e são necessários mais estudos para examinar essa questão.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Enfermeira Pesquisadora Ana Carolina Scintini, do A.C. Camargo Cancer Center, a coleta e tabulação dos dados.

REFERÊNCIAS

- Modlim IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59. <https://doi.org/10.1002/cncr.11105>
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer KM. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-51. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1647>
- Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Graham-Smith DG, Primates P, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer*. 1994;70(5):939-42. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.424>
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics—Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2015.
- Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1282-8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31829f097a>
- Yang Z, Wang Z, Duan Y, Xu S. Clinicopathological characteristics and prognosis of resected cases of carcinoid tumors of the lung. *Thoracic Cancer*. 2016;7(6):633-638. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12377>
- Modlim IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4): 813-29. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:4<813::AID-CNCR19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<813::AID-CNCR19>3.0.CO;2-2)
- Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84(4):322-30. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1976.tb00122.x>
- Li AF, Hsu CY, Li A, Tai LC, Liang WY, Tsai SH, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer*. 2008;112(2):274-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.23159>
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics—tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2014.
- 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(8):934-44.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. 7th ed. *TNM classification of malignant tumours*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
- Stefani A, Morandi U, Uregesse AL, Rivasi L, Lodi R. Carcinoid tumors of the lung. An analysis of 65 operated cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999;40(4):607-12. <https://doi.org/10.1097/0000478-199808000-00003>
- Maurizi G, Ibrahim M, Andreetti C, Dandrilli A, Ciccone AM, Pomes LM, et al. Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors. *Interact Cardiovascular and Thorac Surg*. 2014;19(2):239-44.
- Kyriss T, Maier S, Veit S, Fritz P, Toomes H, Friedel G. Carcinoid lung tumors: long-term results from 111 resections. *Thorac Surg Sci*. 2006;3:Doc03. <https://doi.org/10.1093/cvts/ivv109>
- Afoke J, Tan C, Hunt I, Zakkar M. Is sublobar resection equivalent to lobectomy for surgical management of peripheral carcinoid? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(6):858-63. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt067>
- Jakhetiya A, Garg PK, Pandey R, Ramanathan P, Kumar S, Nath D, et al. Surgical management of bronchopulmonary carcinoids: A single center experience. *South Asian J Cancer*. 2017;6(1):6-10. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.202568>
- Fox M, Van Berkel V, Bousamra M, Sloan S, Martin RC. Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: sublobar resection versus lobectomy. *Am J Surg*. 2013;205(2):200-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.008>
- Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazlerigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(2):156-61. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00493-0](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00493-0)
- Yendamuri S, Gold D, Jayaprakash V, Dexter E, Nwogu C, Demmy T. Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1774-8; discussion 1778-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.08.080>
- 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(6):1838-42. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01194-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01194-9)
- Wurtz A, Benhamed L, Conti M, Bouchindhomme B, Porte H. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol*. 2009;3(4):388-94. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181951aa6>
- Aydin E, Yazici U, Gulgosteren M, Agackiran Y, Kaya S, Gulhan E, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):549-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.010>
- Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1781-5. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2003.10.089>
- Kornerup LS, Dam G, Gronbaek H. Survival and Predictors of Death for Patients with Bronchopulmonary Carcinoid at a Danish Tertiary NET Centre. *In Vivo*. 2017;31(3):397-402. <https://doi.org/10.21873/invivo.11072>
- Zahel T, Krysa S, Herpel E, Stenzinger A, Goepfert B, Schirmacher P, et al. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. *Virchows Arch*. 2012;460(3):299-308. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1194-2>
- Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumor of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J*. 1989;82(12):1501-5. <https://doi.org/10.1097/00007611-198912000-00011>
- Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumor of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 1993;16(2):123-9. <https://doi.org/10.1097/00004836-199303000-00009>
- Lococo F, Galeone C, Sacchetti C, Leuzzi G, Cesario A, Paci M, et al. Second malignancy risk in patients with bronchopulmonary carcinoids: epidemiological results from Italian Network of Cancer Registries. *Tumori*. 2017;103(2):e15-e20. <https://doi.org/10.5301/tj.5000598>
- Orbeg K. Expression of growth factors and their receptors in neuroendocrine gut and pancreatic tumors, and prognostic factors for survival. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;733:46-55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb17255.x>