

Il carcinoma bronchiale: revisione della letteratura recente



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 213-218

Girolamo Geraci, Franco Pisello, Francesco Li Volsi, Carmelo Sciumè, Massimo Cajozzo, Marcello Romeo, Giuseppe Modica

Università di Palermo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Sezione di Chirurgia ad Indirizzo Toracico, (Direttore: Prof. G. Modica)

Bronchial carcinoid: A review of the recent literature

OBJECTIVE: *To evaluate methods of diagnosis and treatment, and the long term survival of patients treated for bronchial carcinoid tumor by the review of recent literature.*

METHODS: *The Authors conducted a retrospective study on internet-based-evidence of patients treated for bronchial carcinoid tumor since 1993 to 2004. Symptoms, diagnosis, operative approach and survival were assessed.*

CONCLUSIONS: *On the basis of the review of the international literature, the Authors affirm that the 5 and 10-year probability of survival are closely linked to the histological type of carcinoid, to the presence of nodal and distant metastasis. Owing to the potential malignancy of these tumours, preference should be given to radical exeresis.*

KEY WORDS: Bronchopulmonary carcinoid, Surgical treatment.

Introduzione

Le prime descrizioni di carcinoidi bronchiali (CB) risalgono al 1800, ma solo nel 1907 S. Oberndorfer coniò il termine "Karzinoide" riferendosi ad una classe di tumori del tratto gastrointestinale caratterizzati da minore aggressività rispetto ai più comuni carcinomi.

Già nel 1882, Muller aveva identificato un "adenoma bronchiale" e le sue osservazioni erano state successivamente confermate da Kramer nel 1930 (neoplasia a partenza da cellule argentaffini) e da Hamperl nel 1937 (neoplasia a malignità intermedia a carico dell'albero tracheo-bronchiale, distinta dai meno comuni tumori cilindroidi) ¹. La varietà di nomi utilizzata per identificare queste neoplasie riflette la difficoltà a comprendere la reale natura di questo gruppo di neoplasie.

Data la rarità della lesione, l'obiettivo della nostra pubblicazione è quello di sistematizzare i dati della letteratura recente al fine di schematizzare le attuali linee guida diagnostiche e terapeutiche.

Discussione

I CB sono neoplasie rare, costituendo il 12-25% di tutti i carcinoidi ed il 2-5% di tutti i tumori bronco-polmonari ^{2,3}, con una età media di incidenza di 50-60 anni ed una incidenza annuale di 2,3-2,8 casi / milione di abitanti/anno ³.

I CB sono oggi considerati neoplasie potenzialmente maligne con caratteristiche di differenziazione neuroendocrina (riferita alla capacità delle cellule che li costituiscono di sintetizzare, immagazzinare e secernere neuroamine e neuropeptidi): sono in grado di produrre serotonina, 5-idrossitriptofano, ACTH, adrenalina, noradrenalina, bombesina, calcitonina, ormone antidiuretico (ADH), enolasi neurono-specifica o NSE e bradichinina.

Originano dalle cellule del Kulchitsky (cellule neuroendocrine o argentaffini o di Feyrter o del sistema APUD, da "amine precursor and uptake decarboxilation") localizzate nello strato basale dell'epitelio di rivestimento bronchiale e nella mucosa bronchiale (tra la membrana basale e l'epitelio colonnare) prevalentemente a livello della biforcazione dei bronchi lobari; aumentano di numero passando dal bronco principale ai bronchioli, dove, al pari degli alveoli, sono rare; sono più numerose nel polmone fetale che in quello dell'adulto. I CB rappresentano uno spettro di neoplasie endocrine maligne con comportamento variabile: sulla base delle carat-

Lavoro pervenuto in Redazione Novembre 2004. Accettato per la pubblicazione Marzo 2005.

Per la corrispondenza: Dr. Girolamo Geraci, Via Francesco Vermiglio 5, 90129 Palermo (e-mail: girgera@tin.it - carmesci@hotmail.com)

teristiche biologiche, istologiche, cliniche e prognostiche, i CB possono essere classificati in 2 gruppi: carcinoidi tipici (CT), e carcinoidi atipici (CA) (Tabella I), secondo le classificazioni di Paladugu⁴, Travis⁵, Dresler⁶, Bonato ed infine Capella. Secondo i lavori di Arrigoni (1972)⁷, Warren e Gould (1985)⁸, Bonato e Capella (1991), in tumori neuroendocrini ben differenziati (TNBD, i CT), i carcinomi neuroendocrini ben differenziati (CNBD, i CA) ed i carcinomi sia di tipo ad intermedie/piccole cellule (SCLC) sia di tipo a larghe cellule (LCLC)⁷; la distinzione tra CT e CA è stata fatta per la prima volta da Engelbreth e Holm nel 1944, ma soltanto nel 1972 Arrigoni ha effettuato una chiara distinzione tra questi due tipi di neoplasie⁸.

Nel 1983, inoltre, Warren e Gould hanno proposto di sostituire il termine di CA con quello di carcinoma neuroendocrino ben differenziato per la sua aggressività ed il suo comportamento molto simile a quello dei carcinomi broncopulmonari^{9,10}.

I CB sono più frequenti a destra: i CT sono meno aggressivi, più piccoli, solitamente centrali (bronchi lobari), a crescita endobronchiale, più frequenti in donne giovani (IV-V decade); i CA sono invece più aggressivi, più frequenti in maschi adulti (V-VII decade), solitamente periferici, di dimensioni maggiori e più frequentemente danno metastasi linfonodali e a distanza (metastasi osteoblastiche)¹¹. È stato notato che l'età media alla diagnosi del CA è significativamente più alta rispetto a quella dei soggetti affetti da CT ed è simile a quella dei pazienti affetti da carcinoma polmonare correlato al fumo di sigarette (Tabella I)¹².

Dal punto di vista istologico, i CT sono caratterizzati da nidi e cordoni cellulari uniformi (cluster) e masse di piccole cellule poligonali separate da un sottile ma ricco stroma fibrovascolare. Le cellule hanno abbondante citoplasma eosinofilo ed il pleiomorfismo cellulare e nucleare è indice di maggiore aggressività (aumentata cellularità, disorganizzazione e necrosi). Raramente possono

evidenziarsi depositi amiloidei, calcificazioni distrofiche o depositi di osso¹³.

Il dosaggio immunostochimico della sinaptofisina è in grado di porre diagnosi differenziale tra CT e CA, poiché enolasi neuro-specifica e cromogranina A sono solitamente positivi in tutti i CB¹. Al microscopio elettronico è possibile evidenziare i granuli neurosecretori, che, con gli studi immunostochimici, risultano contenere neuropeptidi¹⁴.

Le manifestazioni cliniche (Tabella II) dei CB sono più spesso aspecifiche, ma a volte correlabili alla loro sede (centrale o periferica), alle metastasi a distanza, alla loro capacità di produrre amine vasoattive: l'emottisi è presente in metà circa dei pazienti (riflette la ipervascolarizzazione della lesione); frequenti anche tosse produttiva, dispnea, episodi di dolore toracico, episodi broncopneumonici ricorrenti (segni di ostruzione bronchiale), bronchiectasie ed accessi polmonari (segni di ostruzione bronchiale); rara ma riportata in letteratura è la sintomatologia simil-asmatica^{2,15}.

TABELLA II - Sintomatologia clinica^{2,11,15}

Sintomi - segni	Incidenza
Emottisi	50%
Ostruzione bronchiale	50%
Tosse	45%
Asintomatico	30%
Sindrome da carcinoide	5%
Sindromi paraneoplastiche	3%

Nel 30% dei casi sono asintomatici e costituiscono un reperto occasionale alla diagnostica per immagini¹¹.

La sindrome da carcinoide si verifica solo in presenza di metastasi epatiche (ridotta capacità del fegato di inattivare le sostanze vasoattive) o in CB di grosse dimensioni (>5 cm) che possono produrre ormoni in quantità tale da superare la capacità epatica di metabolizzarli¹¹. Sulla base della clinica, il paziente spesso si sottopone, come esame di primo livello, ad una Rx del torace, che, nella maggioranza dei casi, mostra i segni indiretti dell'ostruzione bronchiale (sensibilità 90%, specificità 45%): possono essere evidenziate aree di atelettasia, bronchiectasie, segni di broncopulmonite e broncoceli. Il 20% dei CB possono presentarsi come noduli polmonari solitari, ben definiti, rotondi o ovali, del diametro di circa 25-30 mm.

Nei tumori a localizzazione endobronchiale (lesioni lobulate, di colorito rossastro, altamente vascolarizzate, spesso ostruenti il lume bronchiale) è possibile ottenere la diagnosi con le biopsie in corso di broncoscopia, ma in tal caso il rischio di sanguinamento in corso di esame è elevato (60%) ed è quindi preferibile eseguire l'esame con il broncoscopio rigido, che, a fronte di una maggiore dimensione, consente un agevole controllo di questi sanguinamenti¹⁵.

TABELLA I - Caratteri distintivi tra CT e CA

	Carcinoide tipico	Carcinoide atipico
Mitosi	<2/2 mm ²	2-10/2 mm ²
Atipia e polimorfismo	Assenti	Presenti
Necrosi	Assente o ≤ 0.5	Presente (puntiforme)
Frequenza	75%	25%
Prognosi	Buona	Infesta
Età di incidenza	Soggetti giovani	Soggetti anziani
Rapporto M:F	1:10	5:1
Dimensione media	≤ 25 mm	≥ 30 mm
Crescita	Endobronchiale	Ad "iceberg"
Sede	Centrale	Periferica
Metastasi linfonodali	3%	30-50%
Metastasi a distanza	-	30% fegato, osso, cervello, surreni

La TC e la RMN con sequenze T2-pesate sono in grado di identificare lesioni centrali (nodulo endobronchiale o massa ilare o perilare in continuità con il bronco, massa rotondeggiante, ben definita, rotonda o ovale, a volte lobulata, aree di atelettasia) e periferiche (nodulo solitario con calcificazioni nel 30% dei casi) con buona sensibilità e specificità; alla TC il CB ha elevato ed omogeneo contrast enhancement, tale da simulare una varice bronchiale o un aneurisma dell'arteria bronchiale, anche se alcuni CA possono assumere contrasto in maniera eterogenea o non assumerne affatto. La TC e la RMN appaiono fondamentali anche nella diagnosi di estensione della malattia ¹⁵.

Nelle lesioni periferiche trova indicazione la biopsia TC-guidata.

Non rivestono alcuna utilità diagnostica né la ecografia di parete né la citologia su brushing bronchiale o sullo sputo ed il broncolavaggio, poiché vengono raccolte le cellule del rivestimento epiteliale, che spesso sono normali ⁹. Tra i nuovi metodi diagnostici in grado di porre diagnosi di CB rivestono un ruolo predominante la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la scintigrafia con octreotide marcato: alla PET il CB mostra un uptake minore rispetto ai tumori non a piccole cellule e linfonodi più spesso indenni, con una elevata sensibilità (96%) e specificità (90%) ^{16,17}, mentre la scintigrafia con ¹¹¹In-Octreotide ha dimostrato elevata sensibilità (95%) e specificità (85%) nella diagnosi (anche in soggetti asintomatici) e nello staging ¹⁸.

La diagnosi differenziale comprende, oltre alla corretta differenziazione tra CT e CA, l'aspergillosi polmonare, le malformazioni vascolari, la tubercolosi, la sequestrazione polmonare, il carcinoma adenoide cistico, il carcinoma squamoso, i granulomi, le infezioni micobatteriche, le metastasi polmonari, gli amartomi ⁹.

La stadiazione TNM e pTNM è sovrapponibile a quella del carcinoma broncopolmonare.

La resezione chirurgica costituisce il trattamento di scelta, benché negli ultimi 30 anni l'approccio si sia sostanzialmente modificato ¹⁵: è necessario asportare tutto il tessuto neoplastico (radicalità chirurgica), risolvere l'ostruzione della via respiratoria e preservare il parenchima polmonare sano (qualità di vita); la sopravvivenza a lungo termine dopo trattamento radicale dei CT è eccellente, al contrario dei CA (vedi Tabella III).

Le tecniche utilizzate sono innumerevoli, dalla resezione radicale alla chirurgica miniinvasiva, comprese la sleeve resection con sleeve lobectomy (tecniche di broncoplastica): per noduli periferici <3 cm, palpabili sotto la pleura viscerale e a valle dei bronchi terziari il trattamento elettivo è la resezione segmentaria o atipica, mentre per noduli >3 cm, nei CA ed in caso di metastasi linfonodali sono indicate la resezione-anastomosi bronchiale con controllo estemporaneo dei margini di resezione ¹ o, più spesso, la lobectomia ¹¹ e linfadenectomia radicale mediastinica (12±7 linfonodi) ². Sono rare le indicazioni alla pneumonectomia, riservata alle localizzazioni centrali ostruenti (con gravi suppurazioni a monte) o nel

caso di una precedente diagnosi di carcinoma bronchiale ¹.

Secondo alcuni autori ¹⁵ la wedge resection con broncoplastica va però proscritta poiché a fronte della sua rapidità e semplicità è causa di kinking bronchiali, con conseguenti atelettasia, stenosi e deiscenze, se si cerca anche la radicalità chirurgica (margine libero di almeno 5 mm) ².

In presenza di tumori esclusivamente endobronchiali accertati alla palpazione del parenchima polmonare circostante durante la toracotomia, veniva in passato consigliata la broncotomia con escissione locale; solo in seguito si affermò che non è sufficiente eseguire la sola transezione del peduncolo, ma è necessario asportare quest'ultimo in blocco con uno o due segmenti di cartilagine bronchiale (window resection) ².

In base all'analisi delle casistiche nazionali ed internazionali, si può affermare che la sopravvivenza a 5 anni dopo intervento chirurgico con intento radicale si attesta sull'89.5% per i CT e sul 56.6% per i CA (Tabelle da III a VII).

TABELLA III – Sopravvivenza media ^{3,5-7,10-13,15,18,20,21}

	CT	CA	N+	N-
5 anni	97%	77%	85%	92%
10 anni	93%	52%	52%	87%
15 anni	84%	52%	52%	80%

TABELLA IV – Sopravvivenza secondo lo stato linfonodale ¹⁰⁻¹³

	n	Decessi	%	% a 5 anni
<i>CARCINOIDE TIPICO</i>				
N0	107	0	-	100
N1	14	1	7.1	90
<i>CARCINOIDE ATIPICO</i>				
N0	15	0	-	100
N1	18	3	16.7	78.8
N2	9	7	77.8	22.2

TABELLA V – Incidenza di metastasi linfonodali e a distanza ¹⁰⁻¹³

	LN CT	LN CA	Distanza CT	Distanza CA
Okike, 1976	5.4	66	2	14
Paladugu, 1985	4.3	46.3	0	19.5
Wilkins, 1984	5	65	0	9
McCaughan, 1985	11	48	nr	nr
Rea, 1986	2.3	30	0	28
Mills, 1989	nr	30	nr	52
Warren, 1989	9.5	27	3.7	13.5
Marty, 1995	4	48	0	18.5
Garcia-Yuste, 2000	4	23	1.5	20.9

nr = non riportato

TABELLA VI – Sopravvivenza post-operatoria (a 5 anni) ^{3,5-7,10-13,15,18,20,21}

	CT (%)	CA (%)
Okike, 1976	64	57
Paladugu, 1985	83	64
McCaughan, 1985	87	52
Rea, 1986	90	60
Attar, 1989	88	59
Stamatis, 1990	95	41
Vadasz, 1993	90	60
Akiba, 1993	100	25
Marty-Anè, 1995	84	49
Chughtai, 1997	95	44
Musi, 1998	90	66
Oliaro, 1999	92	50
Ferguson, 2000	90	70
Thomas, 2000	88	50
Fink, 2001	89	75
Filosso, 2002	97	70
Cardillo, 2003	99	70
MEDIA	89.5	56.6

La broncotomia con semplice escissione, sebbene ritenuta inadeguata da molti autori, sembra essere il trattamento ideale per le forme polipoidi con lungo peduncolo ("cherry-type", circa il 15% di tutti i CB), che non invadono la parete del bronco, con una sopravvivenza a 5 anni del 95-100% ¹⁵.

La resezione endoscopica (Nd:Yag laser o APC o terapia fotodinamica o brachiterapia locale) va riservata a pazienti con lesioni centrali in cui è controindicata la toracotomia o nei CT intraluminali ¹, tenendo conto che con questi metodi non è possibile ottenere campioni per esame istologico ed immunoistochimica: la risposta completa è del 60% (range 33-84%) ma con un rischio di stenosi e di recidiva del 40% circa.

Dal punto di vista prognostico esiste, come si può evin-

cere dalle tabelle, una netta forbice tra la sopravvivenza e la recidiva nei pazienti con CT e con CA: pazienti con CA allo stadio iniziale hanno un rischio di recidiva locoregionale a 5 anni del 23% ed una incidenza di metastasi a distanza del 23% a 5 anni ¹⁹.

I CB sono storicamente considerati resistenti alla radioterapia; vi è uniformità di vedute circa l'impiego di radioterapia solo a scopo palliativo nel trattamento delle forme non reseccabili o dopo resezioni incomplete.

Allo stesso modo, l'esperienza clinica nel trattamento chemioterapico appare limitata e comunque nel complesso molto deludente.

Sulla base di questi studi si può comunque concludere che i protocolli applicati per i microcitomi possono essere utilizzati anche per i CA non reseccabili o dopo resezioni incomplete o in caso di malattia metastatica diffusa, con risposte positive a 20 mesi soltanto nel 22% dei casi ¹⁹.

In base all'analisi della mortalità, dell'incidenza e delle recidive post-operatorie, possiamo oggi identificare dei fattori prognostici sfavorevoli: la sede del tumore (centrale), la dimensione del tumore > 3 cm alla diagnosi, l'istotipo atipico (CA), la presenza di metastasi linfonodali (N1-N2) e a distanza (M1) alla diagnosi ed il tipo di trattamento chirurgico (Tabelle III a VII) ^{2,9-11,18,20,21}. Non esistono correlazioni ad oggi evidenziate tra i CB e la storia familiare, l'età, il sesso, il fumo di tabacco e l'esposizione ad inquinanti ambientali ¹⁵.

Conclusioni

La corretta diagnosi preoperatoria di un CB impone uno stretto dialogo tra il chirurgo ed il patologo; tale rapporto va proseguito anche in sala operatoria, per la definizione dei margini di sezione e poi successivamente per la conferma istologica ed immunoistochimica definitiva. Benché si sia concordi nell'affermare che i vari tipi istologici di CB costituiscono solo tappe di una canceroge-

TABELLA VII – Analisi della letteratura recente ^{3,5-7,10-13,15,18,20,21}

	n	M:F	CT/CA	Età	Sintomi (%)	Sopravvivenza cumulativa	Sopravvivenza CT	Sopravvivenza CA
Vadasz, 1993	120	-	109/11	-	60	75	90	60
Akiba, 1993	32	-	28/4	-	72	62.5	100	25
Musi, 1998	21	2	18/3	54	-	78	90	66
Travis, 1998	113	-	51/62	-	82	71.5	87	56
Gould, 1998	87	-	64/26	-	75	-	95	70
El Jamal, 2000	95	0.57	81/14	51	65	96.7	-	-
Ferguson, 2000	139	0.56	110/26	56	-	86	90	70
García-Yuste, 2000	304	0.85	261/43	51	70	82	97	70
Thomas, 2000	36	0.72	23/13	56	80	69	88	50
Fink, 2001	142	0.65	128/14	52	70	87	89	75
Filosso, 2002	126	1.33	82/44	47	52	89	97	70
Cardillo, 2003	163	1.11	121/42	54	54	90.3	99	70
TOTALE	1378	0.97	1076/302	53	68	80.6	93	62

nesi che ha come fine il carcinoma broncopolmonare a piccole cellule, alla disamina della letteratura, si può ragionevolmente affermare che CT e CA possono essere considerati due "diverse" neoplasie: i CT sono neoplasie "a basso grado di malignità" che si presentano più spesso in stadi precoci (rare metastasi linfonodali e a distanza), raramente recidivano dopo la asportazione ed hanno prognosi migliore rispetto ai CA; è indicato un trattamento conservativo mentre la linfadenectomia è indicata solo in stadi avanzati (T3). I CA, invece, si presentano più spesso in uno stadio avanzato, più spesso recidivano ed hanno una prognosi peggiore rispetto ai carcinoidi tipici; costituiscono una entità clinico-patologica a sé stante, dove il trattamento chirurgico è l'unica opzione terapeutica. Per il loro comportamento aggressivo ed il loro potenziale metastatico linfonodale e a distanza, devono essere trattati alla stregua dei carcinomi polmonari.

Allo stato attuale, la decisione sull'appropriata terapia per i pazienti affetti da CB, per quanto controversa, va fatta sulla base del reperto istologico, lo staging clinico e strumentale (broncoscopia e TC) ed, in alcuni casi, secondo lo staging linfonodale: l'obiettivo deve sempre essere quello della "parenchima-sparing surgery", ma ancora oggi i trattamenti tendono più alla lobectomia, soprattutto per il ritardo diagnostico ma anche in base alle evidenze che la maggiore radicalità, specialmente nei CA, è legata ad una maggiore sopravvivenza.

Non sono attualmente disponibili dati prospettici sul valore dell'approccio videotoracoscopico al CB, anche se dati iniziali sembrano essere incoraggianti riguardo il trattamento delle forme periferiche.

Gli sforzi futuri devono mirare allo studio delle anomalie genetiche che, insieme alla evidenza di differenziazione neuroendocrina, aiutino a spiegare il comportamento di questo particolare gruppo di neoplasie.

Riassunto

OBIETTIVO: Valutare i metodi diagnostici e terapeutici, nonché la sopravvivenza di pazienti operati per carcinoma bronchiale attraverso la revisione della letteratura recente.

METODI: È stato condotto uno studio basato sulle citazioni sui database di Internet dei pazienti operati per carcinoma bronchiale dal 1993 al 2004. Sono stati valutati i sintomi, la diagnosi, l'approccio chirurgico e la sopravvivenza.

CONCLUSIONI: Sulla base dell'analisi della letteratura, gli Autori concludono che la sopravvivenza a 5 e 10 anni è strettamente legata sia al tipo istologico del carcinoma, sia alla presenza di eventuali metastasi linfonodali e a distanza. Va sempre preferita, visto il potenziale maligno della neoplasia, l'exeresi radicale della neoplasia.

Bibliografia

- 1) Marty-Anè CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H: *Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management?* Ann Thorac Surg, 1995; 59:78-83.
- 2) Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M: *Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection.* Ann Thor Surg, 2004; 77:1781-785.
- 3) Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwisshberger JB, Kent M, Yim APC: *Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors.* Eur J Cardiothorac Surg, 2000; 18:156-61.
- 4) Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Tepliz R: *Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoid.* Cancer, 1985; 55:1303-111.
- 5) Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA: *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.
- 6) Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS, Wick MR: *Clinical-pathological analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.* Ann Thorac Surg, 2000; 55:7-16.
- 7) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE: *Atypical carcinoid tumors of the lung.* J Thor Cardiovasc Surg, 1972; 64:413-21.
- 8) Warren WH, Gould VE, Faber LP, Kittle CF, Memoli VA: *Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1985; 55:1303-311.
- 9) Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque J, Hersa F, Cerezal LJ, Ramos G: *Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study.* Ann Thorac Surg, 2000; 70:258-63.
- 10) Filosso PL, Rena O, Donati G, Casadio C, Ruffini E, Papalia E, Oliaro A, Maggi G: *Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2002; 123(2):303-9.
- 11) El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P: *The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases?* Eur J Cardiothorac Surg, 2000; 18:301-6.
- 12) Flieder DB: *Neuroendocrine tumors of the lung: recent developments in histopathology.* Curr Opin Pulm Med, 2002; 8(4):275-80.
- 13) Cerilli LA, Ritter JH, Mills SE, Wick MR: *Neuroendocrine neoplasms of the lung.* Am J Clin Pathol, 2001; 116 (Suppl):S65-96.
- 14) Kurul IC, Topçu S, Tatepe I, Yazici Ü, Altinok T, Çetin G: *Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients.* Eur J Cardiothor Surg, 2002; 21:883-87.
- 15) Erasmus JJ, McAdams HP, Patz Jr EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC: *Evaluation of primary carcinoid tumors using FDG PET.* Am J Roentgenol, 1998; 170:1369-373.
- 16) Adams S, Baum R, Rink T, et al.: *Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours.* Eur J Nucl Med, 1998; 25(1):79-83.
- 17) Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, Cantalupi DP, Michetti

- G, Pugliese C, Virota G: *Bronchial carcinoid tumours: a study on clinico-pathological features and role of octreotide scintigraphy*. Lung Cancer, 1998; 22:97-102.
- 18) Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE: *Outcome in patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy*. Lung Cancer, 2004; 44:213-20.
- 19) Mezzetti M, Ravegli F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S: *Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification*. Ann Thorac Surg, 2003; 76:1838-842.
- 20) Rena O, Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A: *Bronchopulmonary carcinoid tumours*. Min Chir, 2002; 57(4):403-23.