

## TUMORES CARCINOIDES PULMONARES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE VALOR PRONÓSTICO DE LA 7ª ESTADIFICACIÓN TNM

ANA K. PATANÉ<sup>1,2</sup>, CLAUDIA POLERI<sup>1</sup>, CLAUDIO MARTÍN<sup>1,2</sup>, CARMEN PUPARELI<sup>1,2</sup>, ADOLFO ROSALES<sup>1,2</sup>,  
HÉCTOR RIVERO<sup>1</sup>, OSCAR ROJAS<sup>1</sup>, MOISÉS ROSENBERG<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, <sup>2</sup>Instituto Médico Especializado Alexander Fleming,  
Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de la 7ª estadificación TNM se analizaron 43 mujeres (61%) y 28 hombres (39%) con diagnóstico de tumor carcinoide tratados quirúrgicamente desde enero/1975 hasta diciembre/2011. Mediana de edad: 38 años (13-67). Presentaron carcinoide típico (CT) 63 (89%) pacientes y 8 (11%) carcinoide atípico (CA). Mediana de seguimiento: 4 años (1 - 24 años). Los estadios correspondientes a CT fueron: IA = 33 (52%), IB = 10 (16%), IIA = 2 (3%), IIB = 2 (3%), IIIA = 12 (19%) y IIIB = 2 (3%); para los CA fueron: IA = 1 (12.5%), IIB = 1 (12.5%), IIIA = 2 (25%) y IIIB = 4 (50%). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a cinco años en el análisis estratificando por estadios ( $p = 0.689$ ), ni analizando separadamente cada tipo histológico (CT  $p = 0.547$ ; CA  $p = 0.592$ ). El intervalo libre de enfermedad fue significativamente menor (CT: 3 años vs CA: 2 años,  $p = 0.000$ ) y las recaídas más frecuentes en el grupo de carcinoides atípicos (CA: 50% vs CT: 2%,  $p = 0.000$ ). Los pacientes con CT presentaron buena evolución aun en estadios avanzados, mientras que los que tuvieron CA presentaron menor tiempo de supervivencia e intervalo libre de enfermedad, y mayor frecuencia de recurrencia. El subtipo histológico resultó un factor significativo de pronóstico, mientras que la 7ª estadificación TNM no contribuyó en predecir la supervivencia en los tumores carcinoides.

**Palabras clave:** tumores carcinoides, estadificación TNM

**Abstract** *Surgically treated bronchopulmonary carcinoid tumours. Prognostic value of TNM staging 7<sup>th</sup> edition.* We analyzed 43 women (61%) and 28 men (39%) surgically treated for carcinoid tumors from Jan/1975 to Dec/2011. Median age: 38 years (13-67). Typical carcinoid (TC) appeared in 63 (89%) patients, 8 (11%) suffered from atypical carcinoid (AC). Median follow-up: 4 years (1-24). TC stages were: IA = 33 (52%), IB = 10 (16%), IIA = 2 (3%), IIB = 2 (3%), IIIA = 12 (19%) and IIIB = 2 (3%); AC stages were: IA = 1 (12.5%), IIB = 1 (12.5%), IIIA = 2 (25%) and IIIB = 4 (50%). TNM classification did not show significant differences on 5-years survival period by stage ( $p = 0.689$ ), even according to histological type (TC:  $p = 0.547$ ; AC:  $p = 0.592$ ). The disease-free survival rate was significantly lower (TC: 3 years vs. AC: 2 years,  $p = 0.000$ ) and relapses were more frequent in AC (AC: 50% vs. TC: 2%,  $p = 0.000$ ). The 7th TNM staging was not influential in estimating survival from carcinoid tumours in our population. The histological subtype was a better prognostic factor.

**Key words:** carcinoid tumors, TNM staging

Los tumores carcinoides de pulmón (típicos y atípicos) pertenecen al grupo de neoplasias malignas neuroendocrinas junto al carcinoma de células pequeñas (CPCP) y al carcinoma neuroendocrino de células grandes (CPGC-NE). Comparten características morfológicas, ultraestructurales, inmunológicas y moleculares de diferenciación neuroendocrina; sin embargo, su epidemiología, com-

portamiento y evolución son marcadamente diferentes<sup>1-3</sup>. Son de bajo grado de malignidad, y representan menos del 1% de las neoplasias pulmonares<sup>3</sup>.

La clasificación TNM tradicionalmente no se aplicaba a estos tumores, y no estaba claro su rol en predecir la evolución de estos pacientes. En 2009, las modificaciones al TNM realizadas en la 7ª edición<sup>1,2</sup> permitieron discriminar mejor a los grupos de pacientes con carcinoma de pulmón y evolución similar. Propuso que fuera utilizada, además, para la estadificación de los tumores carcinoides<sup>4-6</sup>.

Desde su publicación varios trabajos han confirmado la fortaleza de esta clasificación, pero todavía no se ha validado para los tumores neuroendocrinos.

Recibido: 5-V-2014

Aceptado: 5-VIII-2014

**Dirección postal:** Dra. Ana K. Patané, F. Roosevelt 2827, 1428 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4307-2567

e-mail: cirugiapulmon@gmail.com

Con el objetivo de evaluar el valor de la 7ª edición de la estadificación TNM para predecir evolución en los tumores carcinoides de pulmón, analizamos los descriptores de T y N en una serie de casos tratados quirúrgicamente, junto a otros parámetros histopatológicos y quirúrgicos que pudieran contribuir en establecer el riesgo de recurrencia y de esta manera adecuar la estrategia terapéutica.

## Materiales y métodos

Estudiamos 71 pacientes con diagnóstico de tumor carcinóide tratados quirúrgicamente desde enero de 1975 hasta diciembre del 2011. El diagnóstico histopatológico se revisó aplicando los criterios de la clasificación de la OMS-2004: ausencia de necrosis y menos de 2 mitosis en 10 campos de gran aumento para el carcinóide típico (CT), y presencia de 2 a 10 mitosis por 10 campos de gran aumento o necrosis para considerar carcinóide atípico (CA). Se excluyeron del análisis los CPCP y los CPGC-NE. Los descriptores TNM se emplearon de acuerdo a los criterios establecidos por la 7ª edición<sup>5</sup>.

Se realizó, además, una descripción de las formas clínicas de presentación, diagnóstico, y tipos de cirugías practicadas, para cada subtipo histológico.

El tiempo de seguimiento fue definido como el lapso temporal transcurrido desde la fecha de la cirugía hasta la fecha del último control, el momento de finalización del estudio o la fecha de muerte. La supervivencia libre de enfermedad se definió como el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la primera recaída, la fecha del último control o la fecha de finalización del estudio.

Los datos están expresados como proporciones para las variables categóricas y medianas, promedios y desvíos estándar para las continuas. Se estableció como punto de corte para la significancia estadística un valor de *p* menor o igual a 0.05 para un test a dos colas, y el cálculo de la misma se realizó con el test de  $\chi^2$  para las proporciones y el *t*-test o test de Wilcoxon para las variables continuas. Para el análisis de tiempo al evento se utilizó el log rank test, y para las comparaciones múltiples de variables continuas el test de Kruskal Wallis -debido a la distribución no paramétrica de las mismas- a través del paquete estadístico STATA 9.0.

Debido a la imposibilidad de obtener consentimiento informado en forma retrospectiva de todos los pacientes, los autores nos comprometimos a respetar la confidencialidad de los datos analizados.

## Resultados

Se analizaron 43 mujeres (61%) y 28 hombres (39%). Mediana de edad: 38 años (rango 13-67). En 63 casos el diagnóstico fue CT y en 8 CA. Mediana del tiempo de seguimiento: 4 años (rango de 1 a 24 años). La mediana del tamaño tumoral fue de 2.8 cm (rango de 0.5-7) para los primeros y de 3.25 cm (rango 2-5 cm) para los segundos. El resto de las características de la población por subtipo histológico se describen en la Tabla 1. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la distribución por sexo, edad ni el tiempo de evolución al diagnóstico, y el antecedente de tabaquismo tuvo una diferencia estadística marginal.

Los síntomas de presentación más frecuentes fueron infección respiratoria, incluyendo neumonías a repetición

(22.8%), hemoptisis (21.05 %) y tos (19.3%); en el 14% de los casos fue un hallazgo y el 33% restante presentó síntomas inespecíficos. Ningún paciente desarrolló síndrome carcinóide.

Se realizaron 41 fibrobronoscopias con biopsia sin complicaciones, con diagnóstico histológico de tumor carcinóide en 39 casos, en 1 metaplasia escamosa y otro fue erróneamente interpretado como adenocarcinoma. La fibrobronoscopia sin toma de biopsia se practicó en 14 casos. Otros métodos de diagnóstico utilizados fueron: biopsia quirúrgica (realizadas en otro centro) en 3 (4%), punción con aguja fina en 1 -con diagnóstico de células neoplásicas sin precisar estirpe- y tomografía computarizada en otro, en la cual se observó una lesión endobronquial. Dos casos no tuvieron diagnóstico preoperatorio, con FBC normal, y en 9 no fue posible obtener datos acerca del método diagnóstico utilizado. En 4 casos se desobstruyó la vía aérea con la asistencia del broncoscopio rígido para mejorar la condición clínica de estos pacientes previamente al tratamiento quirúrgico.

No se realizó mediastinoscopia de rutina, debido a que el resultado de la misma no modificaría la conducta quirúrgica de una lesión potencialmente resecable. En todos los casos se realizó congelación intraoperatoria hasta obtener márgenes de resección libres y se priorizó como estrategia quirúrgica la máxima preservación del parénquima pulmonar funcionante, siempre que no se afectara el criterio oncológico de la cirugía, recurriendo de ser necesario a la realización de plásticas bronquiales. Se practicaron: 36 (52%) lobectomías, 28 (40%) plásticas bronquiales (asociadas o no a resección pulmonar), 5 (7%) neumonectomías y 1 (1%) neumonectomía ampliada. Solo en un paciente de la serie, con diagnóstico de CA, el tumor no pudo ser resecado por invasión mediastinal. Hubo marcadas diferencias entre el tipo de cirugía practicada por grupo histológico: los CA recibieron resecciones más extensas (CT vs. CA *p* = 0.000), debiéndose practicar cuatro neumonectomías, una de ellas ampliada, con resección parcial de aurícula (Fig. 1).

Los CT fueron T1a en 12 (19%) casos, en 24 (38%) fueron T1b, 13 (21%) T2a y 4 (6.3%) fueron T2b. Seis (9.5%) fueron considerados T3 por localizarse a menos de 2 cm de la carina, 2 fueron T4 (3.2%) y en dos casos no hubo datos (3.2%). Los CA fueron T1b en 2 (25%) casos, T2a en 1 (12.5%), T3 en un caso (12.5%) y 4 (50%) T4 por invasión mediastinal.

Se realizó vaciamiento ganglionar sistemático. Nueve (15%) CT y 5 (63%) CA presentaron metástasis ganglionar N2 (*p* = 0.001). La progresión en el descriptor T de la nueva estadificación no se asoció a la presencia de metástasis ganglionares en la estación N2 en ninguno de los dos subtipos histológicos (CT *p* = 0.143; CA *p* = 0.376).

Los estadios correspondientes al grupo de CT fueron: IA = 33 (52%), IB = 10 (16%), IIA = 2 (3%), IIB = 2 (3%), IIIA = 12 (19%) and IIIB = 2 (3%) mientras que para

TABLA 1.— Características de la población según subtipo histológico

Variable	CT	CA	p
Edad	38 (13-67)	42 (16-61)	0.895
Sexo			
Femenino (61%)	37	6	0.375
Masculino (39%)	26	2	
Mediana del tiempo de evolución de la enfermedad ( meses)	12 (1-28)	12 (3-18)	0.14
Tabaquismo			
Sí	12 (23%)	4 (57%)	0.057
No	40 (77%)	3 (42%)	
Mediana del tamaño tumoral (cm)	2.8	3.25	0.275
Metástasis ganglionar N2	9 (15%)	5 (63%)	0.001
Invasión perivascular	12 (19%)	3 (38%)	0.239
Recurrencias	1(2%)	4 (50%)	0.000
Supervivencia global a 5 años	100%	75%	0.000
Intervalo libre de enfermedad (años)	3	2	0.000
Subtotal	63	8	

CT: carcinoide típico  
CA: carcinoide atípico

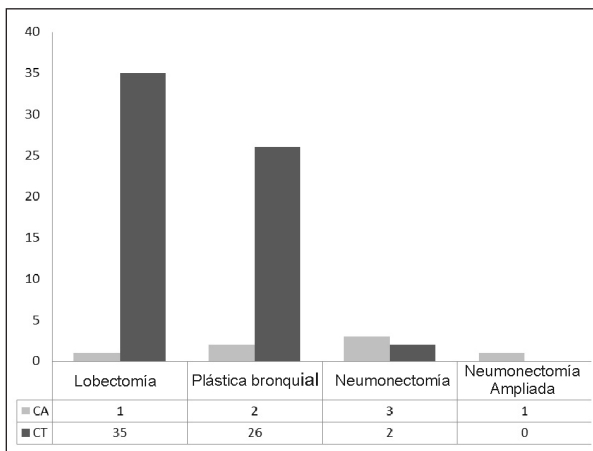


Fig. 1.— Número de cirugías según tipo histológico

los CA la distribución por estadios fue: IA = 1, IIB = 1, IIIA = 2 y IIIB = 4. (Tablas 2, 3 y Fig. 2).

La supervivencia a 5 años de los CT fue del 100% vs. el 75% de los CA (p = 0.000) (Fig. 3). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el análisis de la supervivencia global a cinco años estratificando por estadios (p = 0.689), ni analizando separadamente cada subtipo histológico (CT p = 0.547; atípicos p = 0.592). La presencia de metástasis ganglionares no afectó la supervivencia global a cinco años (p = 0.807), ni por subtipo histológico (CT p = 0.130; CA = 0.160). Si bien no fue posible demostrar la presencia de interacción entre tipo histológico y estadio, las diferencias encontradas en

el análisis de algunos parámetros clínicos, quirúrgicos e histopatológicos motivaron el análisis por subgrupo histológico. El intervalo libre de enfermedad fue significativamente menor (CT: 3 años vs. CA: 2 años, p = 0.000) y las recaídas fueron más frecuentes en el grupo de carcinoides atípicos (CA: 50% vs. CT: 2%, p = 0.000). Sólo un paciente con diagnóstico de CT recayó a los 3 años de su primera cirugía, no presentando el resto del grupo recaídas locales ni metástasis a distancia. Entre los CA, 4 pacientes recayeron y la mediana del tiempo a la misma fue de 2 años. Al analizar el período libre de enfermedad estratificando por estadios y ajustando por histología no se halló una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los dos tipos histológicos analizados (CT p = 0.6429, CA p = 0.13).

### Discusión

Los tumores carcinoides pulmonares presentan lento crecimiento y son de bajo grado de agresividad. Estas características fundamentan que la cirugía indicada sea aquella con la máxima conservación del parénquima funcionante, recurriendo a la plástica bronquial de ser posible, dado que los márgenes de resección pueden ser menores sin afectar ello el pronóstico, a diferencia de otras neoplasias del pulmón<sup>7-13</sup>.

El proyecto de revisión de la estadificación del cáncer de pulmón reunió información sobre los tumores carcinoides de pulmón provenientes de múltiples centros. Esto

TABLA 2.- Distribución por estadios en el subgrupo de carcinoides típicos

	Categoría N					
	TOTAL	NO	N1	N2	N3	NX
Estadio IA	33					
T1a ≤ 2 cm	12	12				
T1b >2- ≤3 cm	24	24				
Estadio IB	10					
T2a >3- ≤ 5 cm	10	10				
Estadio IIA	2					
T2b >5- ≤7cm	2	2				
Estadio IIB	2					
T2b >5- ≤7cm	2		2			
Estadio IIIA	12					
T1a ≤2 cm				2		
T1b >2- ≤ 3 cm				1		
T2a >3- ≤ 5 cm				3		
T3 (tumor < 2 cm carina)			5	1		
Estadio IIIB	2					
T4 (invasión carinal)				2		
	61	48	7	9		

Valores perdidos: 2

TABLA 3.- Distribución por estadios en el subgrupo de carcinoides atípicos

	CATEGORÍA N					
	TOTAL	NO	N1	N2	N3	NX
ESTADIO IA	1					
T1b >2 - ≤ 3 cm	1	1				
ESTADIO IIB	1					
T3 (tumor < 2 cm carina)	1	1				
ESTADIO IIIA	2					
T1b >2- ≤ 3 cm				1		
T2a >3- ≤ 5 cm				1		
ESTADIO IIIB	4					
T4 (invasión mediastinal)				3		1
	8			5		

Nota: en un paciente con invasión mediastinal, que fue irreseccable, no se realizó muestreo ganglionar

permitió que en el año 2008 Travis y col<sup>4</sup> analizaran en 1437 casos las nuevas categorías de los descriptores T, N, y M en este grupo de lesiones, concluyendo que la 7ª edición TNM provee información útil para evaluar la extensión de la enfermedad en los tumores carcinoides. Establece diferencias en el patrón pronóstico de cada uno de los estadios, aun sin necesidad de discriminar el

subtipo histológico. Si bien el número de casos analizados es elevado, no existió posibilidad de realizar la revisión de los preparados histológicos con los criterios de la clasificación de la OMS-2004, pudiendo quedar incluidos en el grupo de análisis otros tumores neuroendocrinos. Por otro lado, solo 56/1437 pacientes fallecieron por causas atribuibles al tumor, y si bien las curvas de supervivencia

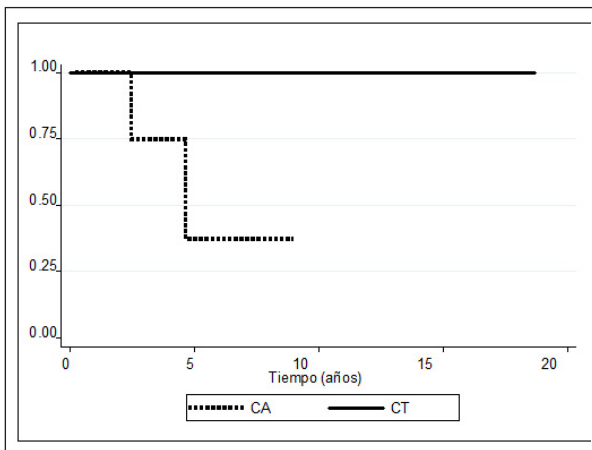


Fig. 2.- Curvas de supervivencia global según tipo histológico. La supervivencia global a los cinco años del seguimiento fue del 100% para los carcinoides típicos (CT) (línea sólida) y del 75% para los carcinoides atípicos (CA) (línea punteada) sobre un total de 71 pacientes,  $p = 0.0000$ .

Eje de ordenadas: 1.00: 100% de los 71 casos; 0.75: 75%

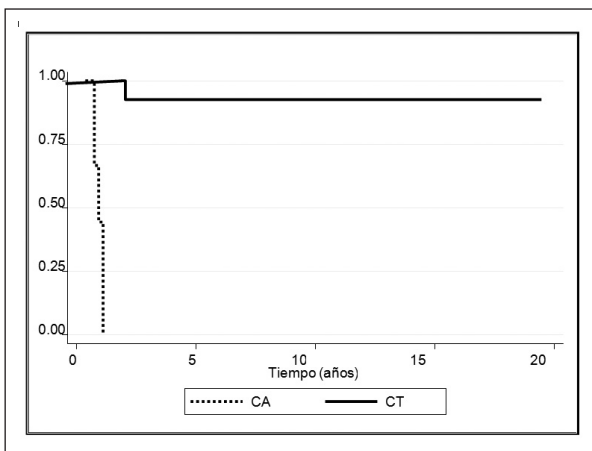


Fig. 3.- Intervalo libre de enfermedad según subtipo histológico. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 2 años para los carcinoides atípicos (CA) (línea punteada) y de 3 años para los carcinoides típicos (CT) (línea sólida), sobre 71 casos analizados,  $p = 0.000$

Eje de ordenadas: 1.00: 100% de los 71 casos; 0.75: 75%

caen a medida que se incrementa el estadio, el total de eventos analizados es escaso, revelando el comportamiento biológico menos agresivo de estos tumores. No se pudo establecer ninguna conclusión acerca de la relación entre carcinoides típicos, atípicos y supervivencia por la insuficiencia de los datos. Cao y col<sup>14</sup> encontraron en una serie de 186 pacientes que la edad mayor a 60, los CA, ganglios linfáticos positivos y la presencia de metástasis fueron factores de mal pronóstico en el análisis univariado, pero que sólo la edad mayor a 60 años y el subtipo histológico conservaban significación estadística en el análisis multivariado. Bagheri y col<sup>7</sup> mostraron también que la histología, el compromiso de ganglios linfáticos y las metástasis tempranas fueron los factores más impor-

tantes que afectaron el pronóstico, aunque no evaluaron específicamente la estadificación TNM.

En el análisis de esta serie no fue posible demostrar que la 7ª edición TNM logre discriminar la evolución temporal de los pacientes, quizás debido a que la mayoría se encontraba en estadios tempranos (I y II) y al escaso número de eventos. Sin embargo, observamos que los CA constituyeron el 70% del total de los estadios IIIB reflejando su mayor grado de agresividad.

En una serie de 123 casos en igual estadio se observó también la influencia del tipo histológico (CT vs. CA) sobre la supervivencia y/o la recurrencia con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ )<sup>15</sup>. Ferguson y col<sup>16</sup> encontraron una asociación estadística significativa entre tipo histológico, supervivencia global e intervalo libre de enfermedad sobre el análisis retrospectivo de 139 pacientes con CT tratados quirúrgicamente.

Las conclusiones de nuestro estudio presentan limitaciones en el análisis estadístico comparativo debido a que existen marcadas diferencias en el número total de pacientes incluidos en cada grupo, pero aun así consideramos que nuestros resultados presentan relevancia clínica. Los pacientes con CA presentaron mayor frecuencia de recurrencia (50% vs 2% de los CT) y metástasis en los ganglios linfáticos del grupo N2 (63% vs 15% de los CT) y fueron menores la supervivencia global a 5 años (75% vs. 100% de los CT) y el intervalo libre de enfermedad (2 vs 3 años de los CT).

La influencia de la presencia de metástasis ganglionares sobre la recurrencia local y la supervivencia global es controvertida. Johnson y col<sup>17</sup> no encontraron valor pronóstico al compromiso ganglionar y demostraron, a través de análisis univariado y multivariado, solamente asociación estadística entre el tipo histológico y la supervivencia a largo plazo. Ferolla y col<sup>15</sup> hallaron estadísticamente significativo el status ganglionar para predecir supervivencia, y atribuyeron al escaso número de casos la falta de persistencia de dicha asociación en el análisis multivariado.

Aunque con un número de pacientes menor que no permitió un análisis multivariado, nosotros tampoco hallamos asociación entre el compromiso de ganglios linfáticos y supervivencia, habiéndose realizado relevamiento ganglionar de todas las estaciones ganglionares aún en los estadios tempranos (I y II).

La distinción histopatológica entre CT y CA está basada en el número de mitosis y/o la ausencia de necrosis<sup>1, 3</sup> y las muestras pequeñas de tumor obtenidas por procedimientos endoscópicos o punciones, entre otros, no permite excluir con certeza un CA. Es necesario evaluar el tumor resecado, especialmente en sus áreas de crecimiento para confirmar el tipo histológico. La presencia de necrosis y mitosis en los CA es la expresión morfológica de su mayor velocidad de crecimiento y agresividad biológica, que explica la diferente evolución



clínica. La presencia de pleomorfismo, invasión vascular e incremento de la celularidad no son criterios distintivos para el diagnóstico histológico. Tampoco es claro el rol de Ki-67 (utilizando inmunohistoquímica) para establecer el índice de proliferación. Walts y col hallaron que los índices promedio de Ki-67 para los CT (3.7 DS  $\pm$  4.0) y para los CA (18.8 DS  $\pm$  17.1) eran significativamente diferentes ( $p < 0.001$ ), aunque la distribución de frecuencias de dichos valores para ambos tipos histológicos se superponían ampliamente. Considerados juntos en el análisis multivariado, el tipo histológico fue un fuerte predictor de supervivencia global, mientras que un punto de corte del 5% para el valor del Ki-67 no aportó información predictiva adicional en ninguno de los dos tipos histológico analizados<sup>18</sup>. En una reciente revisión crítica de 25 estudios independientes, Pelosi y col.<sup>19</sup> concluyeron que los tumores neuroendocrinos de pulmón deben seguir siendo clasificados de acuerdo a la histología y que el análisis de Ki-67 hasta el momento no agrega información relevante debido a la superposición de valores en las categorías biológicamente cercanas.

En conclusión, los pacientes con CT presentaron buena evolución aun en estadios avanzados, mientras que los que tuvieron CA presentaron menor tiempo de supervivencia e intervalo libre de enfermedad, y mayor frecuencia de recurrencia. La 7ª estadificación TNM no pudo predecir supervivencia; en cambio, el subtipo histológico resultó el factor más importante para predecir supervivencia a largo plazo en los pacientes con tumores carcinoides, y por lo tanto debe ser considerado al establecer el pronóstico y considerar el tratamiento.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Beasley MB, Thunnissen FB, Hasleton PhS, et al. Carcinoid tumour. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Harmelink HK, Harris C, eds. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004, p 59-62.
2. WD Travis. Small cell lung carcinoma pathology. *Modern Pathology* 2012; 25, S18-S30.
3. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Lung: A Prognostic Spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-6.
4. Travis W, Giroux D, Chansky K, et al. Proposal for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-23.
5. Lung and pleural tumours. In: Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley Blackwell, 2009, p 136-48.
6. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park: Editorial Rx Press; 2009.
7. Bagheri R, Mashhadi MR, Haghi Z, et al. Tracheobronchopulmonary Carcinoid Tumors: Analysis of 40 Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 7-12.
8. Oliaro A, Filosso PL, Donati G, et al. Atypical bronchial carcinoids: Review of 46 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41: 131-5.
9. Schrevels L, Vansteeskisten J, Deneffe G, et al. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumors: a long-term institution experience. *Lung cancer* 2004; 43: 39-45.
10. Daddi N, Ferolla P, Urbani M, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004; 26: 813-7.
11. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37: 127-35.
12. Terzi A, Lonardoni A, Feil B, et al. Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2004; 26: 1196-9.
13. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, et al. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1838-42.
14. Cao C, Yan TD, Kennedy C, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 339-43.
15. Ferolla P, Daddi N, Urbani MD, et al. Tumorlets, Multicentric Carcinoids, Lymph-Nodal Metastases, and Long-Term Behavior in Bronchial Carcinoids. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 383-7.
16. Ferguson M, Landreneau R, Hazelrigg S, et al. Long term outcome after resection for bronchial carcinoid tumor. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2000; 18: 156-61.
17. Johnson R, Trocha S, McLawhorn M, et al. Histology, not lymph node involvement, predicts long-term survival in bronchopulmonary carcinoids. *Ann Surg* 2011; 77: 1669-74.
18. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol* 2012; 25: 1258-64.
19. Pelosi G, Rindi G, Travis W, Papotti M. Ki-67 Antigen in Lung Neuroendocrine Tumors. Unraveling a Role in Clinical Practice. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 273-84.