

تومورهای کارسینوئید برونش - بررسی اقدامات تشخیصی، درمانی و نتایج در بیماران

بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در طی سال‌های ۱۳۷۶ لغایت ۱۳۸۶

دکتر مهرداد عرب*، دکتر محمدبهگام شادمهر**، دکتر ساویز پژهان*، دکتر رویا فرزنانگان***،

دکتر مجتبی جواهرزاده**، دکتر ابوالقاسم دانشور****، دکتر ناهید جهانشاهی***، دکتر عزیزالله عباسی*****

چکیده:

زمینه و هدف: تومورهای کارسینوئید برونش جزء تومورهای نسبتاً نادر، با رشد بطئی و علائم بالینی مبهم می‌باشند که می‌توانند بسیاری از سندرم‌های تنفسی را تقلید نمایند. مطالعه‌ای در مرکز ما (در مدت ۱۱ سال) جهت بررسی مشخصات بالینی، اقدامات تشخیصی و درمانی انجام شده و نتایج حاصله در طول زمان، صورت گرفت. هدف، گزارش تجربه ما در درمان این بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: با تهیه و تکمیل فرم‌های کامپیوتری برای این بیماران و استفاده از نرم‌افزارهای Access, SPSS و آزمون‌های Fisher Exact و Mc Nemar اطلاعات مربوط به سن، جنس، علائم بالینی، سابقه مصرف دخانیات و اقدامات تشخیصی درمانی و نتایج حاصل از پیگیری این بیماران مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. این بررسی ظرف ۱۱ سال (۱۳۷۶-۱۳۸۶) و با پیگیری کامل در ۸۶/۴٪ موارد صورت گرفت.

یافته‌ها: ۷۳ بیمار (۳۸ زن، ۳۵ مرد) با میانگین سنی ۴۱/۴ سال (۱۱ تا ۷۰ سال) با تشخیص تومور کارسینوئید تحت درمان قرار گرفتند. اعمال جراحی صورت گرفته از رزکسیون گوه‌ای تا پنومونکتومی با یا بدون دیسکسیون غدد لنفاوی مדיاستن بود. در بعضی موارد قبل از اقدام جراحی سایر روش‌های درمانی چون استفاده از لیزر (ND-YAG) و یا رزکسیون برونکوسکوپی صورت گرفته بود. ۲ مورد (۲/۷٪) عود تومور در لنفاتیک‌ها وجود داشت. در ظرف این مدت، ۶ بیمار (۸/۷٪) فوت نمودند که ۴ بیمار جزء بیماران جراحی شده (۶٪ از کل بیماران جراحی شده) و تنها یک مورد ناشی از عوارض مستقیم عمل جراحی بود. ۲ مورد دیگر از بیماران جراحی نشده بودند (۲۸/۶٪ از کل بیماران جراحی نشده).

نتیجه‌گیری: تومورهای کارسینوئید برونش با رشد بطئی اغلب تا تشخیص قطعی به عنوان دیگر درمان می‌گردند. توانایی برونکوسکوپی فیروپتیک در یافتن این تومورها بیشتر از برونکوسکوپی ریژید است ($P\text{-value}=0.04$) در حالیکه در هنگام نمونه برداری، به‌علت ریسک خونریزی همواره باید برونکوسکوپی ریژید در دسترس باشد.

درمان این تومورها جراحی با حفظ حداکثر پارانشیم ممکن به همراه دیسکسیون لنفاوی مדיاستن خصوصاً در نوع آتیبیک است. عود موضعی در بیماران ما همواره در غدد لنفاوی بوده است. درمان عود، در صورت امکان جراحی مجدد است. استفاده از روش‌هایی چون رزکسیون آندوسکوپی و یا لیزر به منظور کمک در تعیین منشأ تومور، برطرف کردن انسداد و عفونت دیستال به آن کمک‌کننده است. نقش کموتراپی و رادیوتراپی در حال حاضر نامشخص و مبهم است.

واژه‌های کلیدی: کارسینوئید، تومور، برونش، ریه

نویسنده پاسخگو: دکتر مهرداد عرب

تلفن: ۲۰۱۰۹۶۴۷

Email: mehrdadarab@morva.net

* استادیار گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

** دانشیار گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

*** پزشک عمومی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

**** متخصص جراحی عمومی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

***** قفسه سینه

استاد گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پیوند ریه، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، بخش جراحی قفسه سینه

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۹/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۱

زمینه و هدف

است بیوپسی از این تومورها با برونکوسکوپی ریژید انجام گیرد.^۱

درمان این تومورها، جراحی با انجام رزکسیون کامل با حفظ هر چه بیشتر از پارانشیم طبیعی ریه به همراه دیسکسیون لنفاوی مدیاستن است. جراحی، تنها شانس برای درمان کامل و بنابراین درمان اصلی است.^{۱،۲،۳-۹}

نقش شیمی درمانی و رادیوتراپی دقیقاً مشخص نیست. معمولاً مقاوم به هر دو می‌باشد^{۱،۳-۱۰،۱۲} و این در حالی است که از هر دو روش ممکن است در درمان نگهدارنده در موارد متاستاز یا تومورهای غیرقابل جراحی استفاده گردد.^{۱۳،۱۴} هدف از این تحقیق تعیین مشخصات این تومور، نتایج درمانی و بررسی تفاوت‌های احتمالی در بیماران مراجعه کننده و گزارش تجربه ما در ظرف ۱۱ سال گذشته بوده است.

مواد و روش‌ها

از ۷۶ بیمار بستری شده با تشخیص اولیه کارسینوئید تومور، ۷۳ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در سه بیمار جواب پاتولوژی قطعی، کارسینوئید تومور نبود. (دو مورد کارسینوم موکوپای درموئید با درجه پائین و یک مورد کارسینوم پاپیلاری تیروئید با درگیری تراشه. اطلاعات مربوط به هر بیمار پس از ثبت در فرم‌های مخصوص وارد کامپیوتر گردید. پیگیری بیماران معمولاً با پرتوکل برونکوسکوپی ۶ ماه بعد از عمل و سپس در صورت نبودن مشکل هر ۱ تا ۳ سال و سپس هر ۳ سال و بسته به علائم در صورت نیاز با انجام سی تی اسکن صورت گرفت. پیگیری در ۸۶/۴٪ بیماران کامل و با متوسط ۲۰ ماه و محدوده (۱ تا ۹۶ ماه) بود. آنالیز آماری اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزارهای Access, SPSS انجام شد.

یافته‌ها

از ۷۳ بیمار شامل ۳۸ زن و ۳۵ مرد با میانگین سنی ۴۱/۴ سال (۱۱ تا ۷۰ سال) ۶۶ بیمار (۹۰/۴٪) تحت عمل جراحی قرار گرفتند. سایر بیماران به ما مراجعه نمودند و احتمالاً در مراکز دیگر درمان گرفتند.

میانگین سنی در خانم‌ها، ۳۹/۷ سال و در آقایان، ۴۴/۵ سال بود (این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود).

تومورهای کارسینوئید برونش حدود ۱-۲٪ تومورهای منشاء گرفته از برونش را تشکیل می‌دهند.^{۳-۱} با این وجود شایعترین تومور بعد از کانسره‌های برونکوژنیک می‌باشد.^{۱۵} تا دو دهه قبل همراه با آدنوئید سیستیک کارسینوما (سیلندروما) و موکوپای درموئید کارسینوما تحت عنوان کلی آدنوم‌های برونش طبقه‌بندی و به‌عنوان توموری خوش خیم محسوب می‌گردید.^۲

امروزه در طیف تومورهای نورواندوکراین با پتانسیل بدخیمی متفاوت قرار گرفته است.^۲ براساس تمایز سلولی و میزان میتوز و نکروز، این طیف از کارسینوئید تیپیک شروع و به ترتیب شامل کارسینوئید آتی‌پیک، کارسینوم نورواندوکراین سلول بزرگ و کارسینوم سلول کوچک می‌باشد.^۴ میزان بدخیمی (عود، متاستاز، محدودیت طول عمر) هر چه به انتهای این طیف نزدیک می‌شویم بیشتر است^۱ و پیش‌آگهی بدتر می‌باشد.^۴ منشاء تومور کارسینوئید سلول‌های اپی‌تلیال با توانایی بیان یا بروز مارکرهای نورواندوکراین می‌باشند و بهتر است جزو تومورهای منشاء گرفته از سیستم [Amine Precursor Reuptake and Decarboxilation (APUD) محسوب نگردند (برخلاف قدیم).^{۳،۲} این تومورها فاقد کپسول بوده^۲ و بیشتر بصورت ضایعات مرکزی می‌باشند.^{۱۵} اغلب رشد بطئی دارند^۱ که این مسئله شاید توجیه کننده تشخیص دیررس و عدم پاسخ مناسب به روش‌های درمان ادجوانت است.

این تومور شیوع جنسی برابر داشته و اغلب در سنین ۴۵ تا ۵۵ سالگی دیده می‌شود، گرچه که در هر سنی ممکن است دیده شود.^۲

معمولاً تومور کارسینوئید (تیپیک و آتیپیک) رابطه‌ای با مصرف سیگار ندارد (برخلاف Small Cell CR) گرچه که ۶۰-۸۰٪ بیماران با کارسینوئید آتیپیک سابقه مصرف سیگار دارند.^۱ علائم بیماری بسته به محل تومور از بی علامتی در تومورهای محیطی تا سرفه، هموپتزی و عفونت‌های راجعه در تومورهای مرکزی، متفاوت است.^۲

اغلب این بیماران بعد از تشخیص نهایی ممکن است با تشخیص‌هایی چون پنومونی، آسم، برونشکتازی تحت درمان قرار گرفته باشند. به علت پرخونی و ریسک خونریزی بهتر

توموری یافت نشد و برونکوئید و فروزن نیز هیچ درگیری را نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۲- اعمال جراحی انجام شده

نوع رزکسیون	تعداد	درصد
لوبکتومی	۲۴	۳۶/۴٪
بای لوبکتومی	۱۲	۱۸/۲٪
پنومونکتومی	۱۱	۱۶/۷٪
اسلیو لوبکتومی	۷	۱۰/۶٪
ودج ری سکشن ریه	۵	۷/۶٪
برونشیال اسلیو ری سکشن	۴	۶/۱٪
غیر قابل رزکسیون	۲	۳٪
عدم وجود تومور	۱	۱/۴٪
کل	۶۶	۱۰۰٪

پاسخ پاتولوژی نهایی در ۵۴ بیمار (۸۱/۸٪) کارسینوئید تیپیک و در ۸ بیمار (۱۲/۱٪) کارسینوئید آتیپیک بود. در ۴ بیمار (۶/۱٪) توموری در نسج ارسال شده به پاتولوژی یافت نشد و از این ۶۶ بیمار ۹ مورد درگیری لنفاتیک‌ها را داشتند که ۵ مورد در تومورهای تیپیک (۹/۳٪ این تومورها) و ۴ مورد در کارسینوئید آتیپیک (۵۰٪ بیماران با تومورهای آتیپیک) بودند ($P=0.02$).

در دو مورد از بیماران (یک کارسینوئید تیپیک و یکی آتیپیک) درگیری مارژین وجود داشت. در هر دو مورد مارژین برونش به علت در دسترس نبودن Frozen Section چک نشده بود با وجود اینکه در هر یک ماکروسکوپی طبیعی به نظر می‌رسید، جواب پاتولوژی قطعی، نشانگر درگیری میکروسکوپی بود.

در ۲۷ بیمار (۴۱٪) دیسکسیون لنفاوی مدیاستن صورت گرفته که بیشتر جزو بیمارانی بوده‌اند که در ۵ سال آخر عمل شدند، از این تعداد ۳ بیمار (۱۱/۱٪) کارسینوئید آتیپیک داشتند.

در حین پیگیری ۲ مورد (۳٪) عود موضعی داشتیم که یک مورد در تیپیکال کارسینوئید و یک مورد در آتیپیکال کارسینوئید بود. هر دو عود به صورت درگیری لنف نود موضعی و در بیمارانی بوده که دیسکسیون لنفاوی انجام نشده بود. یک مورد (کارسینوئید آتیپیک) بعد از ۳/۵ سال عود نمود و به علت درگیری تراشه، Unresectable بود. یک مورد دیگر (کارسینوئید تیپیک) بعد از ۷ سال عود نمود و

رابطه معنی‌داری بین مصرف سیگار و ایجاد تومور کارسینوئید و یا نوع آن (تیپیک یا آتیپیک) در بیماران ما وجود نداشت. سابقه مصرف سیگار در ۱۴ بیمار (۱۹/۲٪) بود. حدود ۳۰ نفر از بیماران (۴۱٪) قبل از تشخیص قطعی با تشخیص‌های دیگر تحت درمان قرار گرفته بودند که از میان این تشخیص‌ها آسم و توبرکولوزیس هر یک (۸/۲٪ از کل بیماران) به عنوان شایعترین تشخیص اشتباه بوده است. شایعترین علامت بالینی که بیماران با آن مراجعه نموده بودند، هموپتزی (۴۹/۳٪) و سرفه (۳۲/۹٪) می‌باشند (جدول ۱).

جدول ۱- علائم بالینی

علائم بالینی	تعداد	درصد
هموپتزی	۳۶	۴۹/۳٪
سرفه	۲۴	۳۲/۹٪
تنگی نفس	۵	۶/۸٪
درد قفسه سینه	۴	۵/۵٪
سندروم کوشینگ	۳	۴/۱٪
بدون علامت	۱	۱/۳٪
کل	۷۳	۱۰۰٪

از نظر محل تومور تفاوتی در شیوع بین ریه راست و چپ وجود نداشت. در تشخیص برونکوسکوپی فیبروپتیک در ۳ بیمار و برونکوسکوپی ریژید در ۹ بیمار طبیعی گزارش شده است (منفی کاذب). این نشان دهنده قدرت تشخیصی بیشتر برونکوسکوپی فیبروپتیک است ($P=0.04$) که احتمالاً به علت دسترسی به برونش‌های دیستال تر است.

از این بیماران ۱۲ نفر (۱۶/۴٪) قبل از عمل جراحی، به عنوان درمان یا برطرف نمودن انسداد و عوارض ناشی از آن بین ۱ تا ۲۰ بار تحت لیزر (ND YAG) قرار گرفتند.

مجموعاً ۶۶ نفر از این بیماران تحت عمل جراحی قرار گرفتند. ۷ نفر (۹/۶٪) از بیماران به علل مختلف از عمل جراحی امتناع کردند. ۲۴ بیمار (۳۶/۴٪) لوبکتومی، ۱۱ نفر (۱۶/۷٪) پنومونکتومی، ۱۲ نفر (۱۸/۲٪) Bilobectomy، ۷ نفر (۱۰/۶٪) Sleeve Lobectomy، ۵ بیمار (۷/۶٪) Wedge Resection ریه، ۴ بیمار (۶/۱٪) Sleeve Resection برونش شدند. دو بیمار (۳٪) غیر قابل رزکسیون تشخیص داده شدند (به علت تهاجم به عروق بزرگ و قلب) و در یک بیمار هیچ

فیبروپتیک بطور معنی داری ($P=0.04$) بیشتر از برونکوسکوپی ریژید بوده است.

۵- رزکسیون این تومورها باید با حفظ حداکثر پارانشیم سالم و پاک بودن حاشیه جراحی صورت پذیرد.^{۱۵}

۶- انجام دیسکسیون لنفاوی مدیاستن در این بیماران علاوه بر Staging و تعیین خط مشی درمان ادجوانت، در جلوگیری از عود به نظر مؤثر خواهد بود. هر دو مورد عود در بیماران ما در غدد لنفاوی موضعی و در بیمارانی بوده است که دیسکسیون لنفاوی برایشان صورت نگرفته بود. دیسکسیون لنفاوی مدیاستن در بیماران کارسینوئید آتیپیک ضروری و در نوع تیپیک با دلایل یاد شده ارجح است.^{۱۵}

۷- چک کردن حاشیه جراحی با Frozen Section ضروری و نباید به Gross Anatomy اکتفا نمود.

۸- در عود موضعی جراحی مجدد به عنوان اقدام اول (در صورت امکانپذیر بودن) انتخاب ارجح می باشد.

۹- نقش لیزر درمانی همانند برونکوسکوپی و رزکسیون اندوسکوپی در برطرف نمودن انسداد و عفونت پشت آن و محدود نمودن میزان رزکسیون با مشخص نمودن منشاء اصلی تومور می باشد. گرچه در موارد بسیار محدود از آن به عنوان روش درمانی تومور یاد شده (در تومورهای پایه دار) استفاده شده است. اما با توجه به منشاء رشد بسیار بطئی و گسترده گی مخاطی تومور، ریشه کن سازی بیماری با این روش زیر سؤال بوده و ضمناً نیاز به اقدام در مورد غده لنفاوی را تأمین نمی نماید، بنابراین توصیه نمی شود.^{۱۴}

۱۰- میزان عوارض و مرگ و میر ناشی از جراحی در حد قابل قبول بوده و لذا جراحی به نحوه یاد شده به عنوان اقدام درمانی اصلی توصیه می گردد.^{۱۶}

۱۱- نقش رادیوتراپی و شیمی درمانی در درمان کمکی این بیماران دقیقاً معلوم نیست و جز در موارد Unresectable و یا متاستاتیک توصیه نمی شود.

۱۲- هیچ کدام از بیماران ما علائم سندروم کارسینوئید نداشتند، در حالیکه در ۳ بیمار (۴/۱٪) سندروم کوشینگ در اثر کارسینوئید تومور (بصورت ندول محیطی در لوب ریه) وجود داشت.

Completion Pneumonectomy شد، چون لنف نود به برونش تهاجم کرده بود. وی بعد از ۲ سال با ضایعه مشکوک به متاستاز استخوان مراجعه نموده است.

یک مورد (کارسینوئید آتیپیکال) با متاستاز مغز و یک مورد (کارسینوئید تیپیکال) با متاستاز کبد و استخوان مراجعه نمودند که درمان ادجوانت شده بودند. از میان بیماران، ۱۰ بیمار به انکولوژیست معرفی گردیدند که شامل موارد عود موضعی و متاستاز و موارد Unresectable بودند.

مجموعاً ۶ بیمار از کل بیماران فوت نمودند که ۴ بیمار از بیماران جراحی شده (۶٪) و ۲ بیمار از بیماران جراحی نشده (۲۸/۶٪) بودند. تنها یک مورد در رابطه با عوارض جراحی فوت نمود (Mortality Rate=۱/۵٪) که در اثر فیستول شریان، در بیماری که Sleeve Left Upper Lobectomy شده بود حدود یک ماه بعد از عمل در حالیکه به علت آمپیم و فیستول برونش هنوز از بیمارستان مرخص نشده بود، اتفاق افتاد.

در هیچکدام از بیماران ما سندروم کارسینوئید دیده نشد ولی ۳ بیمار (۴/۱٪) با سندروم کوشینگ به مرکز ما فرستاده شده بودند. علائم سندروم کوشینگ بدنبال عمل جراحی از بین رفت. در یک مورد با عود تومور در لنف نود کنار تراشه مجدداً علائم بروز نمود.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می توان به نکات زیر اشاره نمود.

۱- تومورهای کارسینوئید شیوع جنسی برابر داشته و بنظر می رسد در خانمها در میانگین سنی پایین تری از آقایان ظهور می نمایند (گرچه از نظر آماری این تفاوت معنی دار نبوده است).

۲- گرچه بعضی منابع معتقدند که سابقه مصرف سیگار در ۳۰٪ بیماران، کارسینوئید تیپیک و ۶۰-۸۰٪ بیماران با کارسینوئید آتیپیک وجود دارد،^۱ در بیماران ما رابطه معنی داری در این مورد وجود نداشت.

۳- شک بالینی و به یاد داشتن بیماری در تشخیص زودرس آن مؤثر خواهد بود. با در نظر گرفتن خطر خونریزی در هنگام بیوپسی این تومورها و نیاز به دسترس بودن برونکوسکوپی ریژید که تقریباً مورد اتفاق نظر قریب به اتفاق منابع می باشد، در بیماران ما توانایی تشخیصی برونکوسکوپی

Abstract:

Bronchial Carcinoid Tumors - Evaluation of our Experience in Diagnosis, Treatment and Results in the Patients of Masih Daneshvari Hospital between 1996-2007

Arab M. MD^{}, Shadmehr M.B. MD^{**}, Pejhan S. MD^{*}, Farzanegan R. MD^{***},
Javaherzadeh M. MD^{**}, Daneshvar A. MD^{****}, Jahanshahi N. MD^{***}, Abbasi A. MD^{*****}*

Introduction & Objective: Bronchial carcinoids are rare, slow growing neoplasms with nonspecific clinical signs which can mimic many respiratory syndromes. To evaluate clinical presentations, diagnosis and modes of treatment of these tumors in long term, a clinical research was performed in our center. The aim of this presentation is to report our experience.

Materials & Methods: By completing the prepared computerized data sheets for these patients and use of SPSS and Access softwares and Fisher exact and Mc Nemar tests, informations about age, sex, clinical signs, Hx of smoking, diagnosis and the results were evaluated.

The evaluation took eleven years (1996-2007) therapies, with a complete follow up in 86.4% of the patients.

Results: 73 patients (38 women, 35 men) with mean age 41.4 years-old (range 11-70) were treated, with diagnosis of bronchial carcinoids. Surgical resections (from wedge resection to pneumonectomy) with or without mediastinal lymph node dissection (MLND) were performed.

Other therapies such as bronchoscopic resections or ND YAG laser ablation were done before surgery in some patients. There were two recurrences both in lymphatics (2.7%). During this period 6 patient's (8.2%) have been died, 4 from operated patients (%6 of total operated ones) and one due to surgical complication and 2 were among non-operated ones (28.6% of non-operated cases).

Conclusions: Bronchial carcinoids with slow progression are often treated as other diagnoses before definite diagnosis. Fiberoptic bronchoscopy is more accurate in their findings than rigid bronchoscopy (P= 0.04), were as considering that rigid bronchoscope should be available during biopsy time due to the high risk of hemorrhage. Their treatment is surgical resection (maintaining as much paranchyma as possible) with mediastinal lymph node dissection especially in atypical ones. Local recurrence was in lymphatics in our patients. When possible, re-resection is the treatment of choice for recurrences. The use of endoscopic resection or laser ablation in finding tumoral origin or in treating obstruction and infection distal to it might be helpful. Role of chemotherapy and radiation aren't clearly obvious.

Key Words: Carcinoid, Neoplasm, Bronchus, Lung

** Assistant Professor of Thoracic Surgery, Shaheed Beheshti University of Medical Science and Health Services, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

*** Associate Professor of Thoracic Surgery, Shaheed Beheshti University of Medical Science and Health Services, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

**** General Physician, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

***** General Surgeon, Shaheed Beheshti University of Medical Science and Health Services, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

****** Professor of Thoracic Surgery, Shaheed Beheshti University of Medical Science and Health Services, Masih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. John R. Roberts: Other Lung Malignancy, Chapter 22, vol 1, Sabiston and Spencer surgery of the chest, 7th edi, 2005; Elsevier Inc.
2. Gail Darling and Robert J. Ginsberg: Carcinoid tumors, chapter 116, Vol II, Shields General Thoracic Surgery, 6th edi. 2005, LIPPINCOTT WILLIAMS and WILKINS.
3. Victor E. Gould and William H. Warren. Epithelial Neoplasms of the lung, Chapter 4, Thoracic Oncology, 2 nd ed. 1995, W.B.SANDERS Company.
4. Beasley MB, Thunnissen FB, et al. Pulmonary atypical carcinoid Hum Pathol. 2000 Oct; 31(10): 1255-65.
5. Gomez A, Zalacain R, et al. Bronchial carcinoid tumors. Rev Clin ESP. 2004 Apr; 204 (4): 202-5.
6. Ducreux M, Baudin E, et al. Treatment strategy of neuroendocrine tumors, Rev Prat. 2002 Feb 1; 52 (3) 290-6.
7. Filosso PL, Rena O, et al. Bronchial carcinoid tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 feb; 123(2): 303-9.
8. Divisi D, Crisci R. Carcinoid tumors of the lung and multimodal therapy. Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Jun; 53(3): 168-72.
9. Canizares MA, Garcia - fontan EM, et al. Local recurrence and metastatic disease in a typical N1 carcinoid bronchial tumor. Clin Transl Oncol. 2005 Jun, 7(5): 216-8.
10. Hage R, dela Riviere AB, et al. Update in pulmonary carcinoid tumors. Ann Surg Oncol. 2003 Jul; 10(6): 697-704.
11. McMullan DM, Wood DE. Pulmonary carcinoid tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Jul; 15 (3): 289-300.
12. Osella G, Orlandi F, et al. Acromegaly due to ectopic secretion of GHRH by bronchial carcinoid in a patient with empty sella. J Endocrinol Invest. 2003 Feb; 26(2): 163-9.
13. Wirth LJ, Carter MR, et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or radiotherapy. Lung cancer. 2004 May; 44(2): 213-20.
14. Morandi U, Casali C, et al. Bronchial typical carcinoid tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Fall; 18(3): 191-8.
15. Rea F, Rizzardi G, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Feb; 31(2): 186-91.
16. Bertoletti L, Elleuch R, et al. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. Chest 2006 Nov; 130(5): 1405-11.