

Tumores Pulmonares Neuroendócrinos Dieciséis pacientes operados en el Hospital Calderón Guardia

José A. Mainieri Hidalgo Mainieri Hidalgo * Rodrigo Chamorro Castro **

* Profesor de Cirugía. Miembro Correspondiente Academia de Medicina.
Jefe de Servicio de Cirugía de Tórax. Hospital Calderón Guardia.

** Asistente especialista de Cirugía de Tórax. Hospital Calderón Guardia.

Correspondencia: Mainieri José A. Email: albertomh@ice.co.cr

Publicado en: Gaceta Médica de Costa Rica. Año 2 Número 1 Enero 2000

Resumen

Con el objeto de analizar las características clínicas y resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores carcinoides en el Hospital Calderón Guardia, se revisaron los expedientes de 16 pacientes operados, encontrando que la edad promedio fue de 48 años para los tumores carcinoides típicos y 52 años para los atípicos. La localización fue, 10 centrales y 6 periféricos. Los síntomas principales fueron tos, hemoptisis y cuadros de bronconeumonía. Cinco pacientes libres de síntomas se presentaron con tumores de localización periférica. No se detectó ningún caso con síndrome carcinoide. De acuerdo con el estudio histológico, los tumores fueron clasificados 11 como carcinoides típicos y 5 como atípicos. Aunque sólo 10 pacientes tienen más de 5 años de operados y uno no continuó en control, los 15 que han tenido seguimiento se encuentran aparentemente libres de tumor y sólo se observó una recidiva que fue extirpada con una resección mayor.

Summary

With the purpose of analyzing the clinical presentation and the results of the surgical treatment of carcinoid tumors in the Calderón Guardia Hospital, the medical records of 16 surgical patients with pulmonary carcinoid tumors were reviewed. For the typical carcinoid the average age was 48 years old and 52 for the atypical one. Ten carcinoid tumors were central and six were peripheral. The main symptoms were cough, hemoptysis and bronchopneumonia. Five patients with peripheral tumors were asymptomatic. Cases of carcinoid syndrome were not found. Histological classification showed 11 typical and 5 atypical carcinoids. Even though only 10 patients had more than 5 years post surgery, and one have lost the follow up, only 1 case of recurrence was observed and treated with a

mayor resection. The 15 patients followed were free of tumor at the time of the last evaluation.

Introducción

Los tumores neuroendócrinos, más conocidos como carcinoides, son neoplasias originadas en células derivadas de la cresta neural que se asocian al sistema de tumores capaces de capturar aminas y descarboxilarlas (APUD), también llamadas células de Kulchitzky (1).

El citoplasma de estas células contiene gránulos neurosecretores que pueden producir varias sustancias como serotonina, ACTH, gastrina, calcitonina, insulina, somatostatina, histamina, dopamina, calicreína, etc. Estas sustancias son responsables del síndrome carcinoide, que se caracteriza principalmente por ruborización, episodios de dolor abdominal tipo cólico, diarrea, taquicardia, broncoespasmo y valvulopatía cardíaca derecha. Este se presenta únicamente en 1.9% de los tumores neuroendócrinos de localización pulmonar (2) y del 4% al 9% de todas las localizaciones (3). Su presencia indica generalmente enfermedad metastásica, siendo los linfáticos regionales y el hígado los sitios más frecuentes (1). El broncopulmonar representa del 10% al 25.1% (4,5) de todos los tumores neuroendócrinos del organismo, y del 2% al 5% de los pulmonares (6).

La primera observación del tumor fue hecha por Mueller en 1882 en la autopsia de una mujer joven que presentaba hemoptisis y tos crónica (7). Lubarsch en 1888 describió la presencia de múltiples tumores de estirpe epitelial en el ileon distal de dos pacientes (4). El término "Karzinoid" fue propuesto por Oberndorfer en 1907 para describir un tumor que crecía en forma similar al adenocarcinoma pero se comportaba en una forma más benigna (5). En 1914, Gosset y Masson (4) encontraron que las células de los tumores carcinoides son argentafines y propusieron el origen de estos tumores en las células enterocromafines (Kulchitsky) de las glándulas de Lieberkuhn. Feyter en 1938 (7) describió el síndrome carcinoide y Lemberk en 1953 (1) descubrió que estos tumores producen serotonina. En 1944, Engelbreth y Holm (7) describieron una estirpe de tumor carcinoide de comportamiento mucho más agresivo al cual denominaron tumor carcinoide atípico. Posteriormente se describieron dentro de esta forma atípica de carcinoide, dos grupos diferentes, uno con una gran similitud microscópica al carcinoide intestinal, y otro al carcinoma de células pequeñas de pulmón, cuyo origen embriológico es similar. Pearse en 1969 demostró que estos tumores, aún fuera del sistema digestivo, tenían células con la característica común de poder capturar aminas y descarboxilarlas y de ahí surgió el término APUD (7).

Materiales y Métodos

Con el fin de revisar en forma retrospectiva la experiencia con los tumores carcinoides operados en el Hospital Calderón Guardia, se estudiaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico histológico de tumor carcinóide bronquial operados entre 1978 y 1998. Se identificaron 16 casos con este diagnóstico y se revisó su expediente con el fin de obtener la siguiente información: edad, sexo, presentación clínica y radiológica, hallazgos endoscópicos, tratamiento quirúrgico, clasificación histológica, tratamiento complementario, evolución y sobrevida. En la mayoría de los casos, el diagnóstico histológico fue corroborado con ayuda de estudios de inmunohistoquímica o microscopía electrónica.

Todos los pacientes con excepción de uno, que se encontraba bien, pero que no volvió a consulta después de tres años de operado, fueron valorados en la consulta externa cada tres meses, se les realizó radiografía de tórax cada seis y ultrasonido de abdomen cada año.

Resultados

De los 16 pacientes 8 son hombres y 8 son mujeres, con edades que oscilan entre los 23 y los 68 años, con un promedio de 49 años. La edad promedio de los pacientes con tumores atípicos fue mayor que la de los típicos, siendo la primera 52 y la segunda 48 años.

En cuanto a localización, 10 tumores fueron de presentación central y 6 periféricos, la cual se estableció por radiología convencional en los casos más antiguos y por Tomografía Axial Computarizada (TAC) en los más recientes.

Ninguno presentó síndrome carcinóide y a ninguno se realizó determinación del ácido 5- Hydroxindoleacético ni de otras sustancias.

El Cuadro 1 muestra la sintomatología presente en el momento del diagnóstico, encontrando 5 pacientes asintomáticos, que corresponden a casos de localización periférica. El tumor fue un hallazgo radiológico casual de un nódulo pulmonar solitario en 5 y de una masa pulmonar en 2. Entre los 11 pacientes sintomáticos, la tos fue el síntoma más frecuente, 4 ingresaron con bronconeumonía y 3 presentaron hemoptisis.

Los 10 tumores centrales fueron sintomáticos. De los 6 tumores periféricos 5 eran asintomáticos y el único paciente sintomático se presentó con hemoptisis.

De acuerdo a la clasificación histológica, 11 se catalogaron como tumores carcinoides típicos y 5 como atípicos. Los carcinomas de célula pequeña no se incluyeron en este estudio porque se clasifican dentro de los carcinomas indiferenciados de pulmón.

Los 16 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente (Cuadro 2). La lobectomía seguida de bilobectomía fueron los procedimientos más realizados. No se presentaron complicaciones postoperatorias mayores, ni mortalidad quirúrgica. Uno de los pacientes con carcinóide atípico presentó ganglios mediastinales positivos y recibió quimioterapia postoperatoria.

Uno de los pacientes con carcinóide atípico presentó recidiva local de la enfermedad después de una lobectomía, realizándosele una neumonectomía, año y medio después.

Cuadro 1
Síntomas y signos en 16 pacientes con
tumor carcinóide bronquial operados en
el Hospital Dr. Rafael Angel Calderón
Guardia (1978 – 1998)

Manifestaciones clínicas	Número de pacientes
Tos	9
Bronconeumonía	4
Hemoptisis	3
Atelectasia	1
Bronquiectasias	1
Asintomáticos	5

Cuadro 2
Cirugía realizada a pacientes con tumor carcinóide
pulmonar operados en el Hospital Dr. Rafael Angel
Calderón Guardia (1978 – 1998)

Tipo de cirugía	Número de pacientes
Segmentectomía	3
Lobectomía	6
Lobectomía en manga	1
Bilobectomía	4
Neumonectomía	2

En relación con la sobrevida, en el momento de la recolección de los datos, se encontró que 1 paciente nunca se presentó a control después de la cirugía pero se llamó por teléfono y dijo encontrarse bien 5 años después de operado, otro se perdió 3 años después de operado encontrándose bien la última cita, 1 presentó recidiva local, fue operado y estaba vivo sin actividad tumoral. Los 13 restantes se encontraban vivos, sin actividad tumoral y 10 tenían más de 5 años de operados.

Discusión

El tumor carcinoide pulmonar o tumor neuroendócrino, es una neoplasia poco frecuente tal y como lo demuestran los números de las diferentes series reportadas. (8,9) Sin embargo la experiencia de los diferentes autores es bastante similar y aunque aún no se ha establecido una clasificación que sea ampliamente utilizada por todos, hay coincidencia en cuanto al origen común de estos tumores y la existencia de tres grados de malignidad (10).

Hasta hace pocos años, se clasificaron como adenomas bronquiales (6,7,11) por su comportamiento poco agresivo. Arrigoni y colaboradores en 1972 (12), Mills y colaboradores en 1982 (13), De Caro y colaboradores en 1983 (14), Basso-Ricci en 1983 (15) y McCaughan en 1985 (16), reportaron su experiencia presentando sus casos y reafirmaron la existencia de por lo menos dos niveles de agresividad entre los carcinoides (17), los típicos y los atípicos; desecharon el término de adenoma bronquial y plantearon la necesidad de una nueva clasificación.

La clasificación de tumores endocrinos de la O. M. S. publicada en 1980, clasifica todos los tumores neuroendócrinos como carcinoides excepto los originados en tiroides, hipófisis, suprarrenales, páncreas y tumores muy malignos como el carcinoma de células pequeñas del pulmón.

En 1985 Paladugu y colaboradores (2) proponen llamarlos tumores de células de Kulchitzky (KCC) por su origen, y agruparlos por estadios I, II y III de acuerdo a su agresividad :

- a- KCC I: tumores carcinoides típicos.
- b- KCC II: tumores carcinoides atípicos.
- c- KCC III: carcinomas de células pequeñas.

Colby y colaboradores (18) en 1994 proponen dividirlos en:

- a. Carcinoide típico
- b. Carcinoide atípico
- c. Carcinoma neuroendócrino de células grandes
- d. Carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Estas clasificaciones, aunque resuelven el problema de clasificar estos tumores para los patólogos, no son prácticas para el clínico al agrupar en una misma

clase, tumores de comportamiento tan benigno como el del carcinoide típico, que suele presentarse como un nódulo bien localizado y que se cura generalmente con sólo extirparlo, con tumores tan agresivos como el de células pequeñas del pulmón que tiene una presentación clínica totalmente diferente, se trata diferente y se curan sólo casos anecdóticos. Esta marcada diferencia está en relación a la gran variabilidad en el genotipo que tienen los diferentes tipos histológicos (19,20,21,22).

En esta revisión se encontraron informes con mezcla de todas las clasificaciones como: carcinoide típico, carcinoide periférico, tumor neuroendócrino bien diferenciado, adenoma bronquial, carcinoide clásico, lo que demuestra que aún no se aplica una clasificación que unifique el criterio de todos los patólogos.

En cuanto a la incidencia por sexo de nuestros casos la relación es 1:1 hombre:mujer, dato que coincide con las mayores series reportadas.

En relación con la edad de presentación de estos tumores la estadística mundial coincide en que el tumor carcinoide atípico tiene un promedio de edad de presentación 10 años mayor a la del carcinoide típico, con valores promedios de 45 años para el típico y 55 años para el atípico. En este estudio se observaron valores promedios de 48 años para el típico y 52 años para el atípico.

La presentación de estos tumores en algunos casos es como un nódulo o masa pulmonar bien localizados, muchas veces asintomáticos o como una tumoración que crece en un bronquio principal o lobar y acompañándose con signos o síntomas secundarios al crecimiento del tumor en el bronquio como tos, hemoptisis y disnea o a la obstrucción mecánica como atelectasia o neumonía. De los 16 tumores 6 eran de localización periférica (37.5%) y 10 de localización central (62.5%), dato que no concuerda con los reportados en la literatura, en donde el porcentaje de localización periférica corresponde al 15% y el de localización central al 85%. La sobre-representación de lesiones periféricas en nuestro medio, puede explicar que 5 de 16 pacientes fueran asintomáticos, ya que estos generalmente no presentan síntomas.

De los 16 pacientes estudiados 11 corresponden a tumores carcinoides típicos y 5 a carcinoides lo que da un porcentaje de 69% para los típicos y 31% para los atípicos. La incidencia reportada en la literatura es de 80% para los típicos y 20% para los atípicos. No se presentó ningún caso de síndrome carcinoide.

Los métodos de detección son la radiografía de tórax, la tomografía axial (23) y la broncoscopia, que es el estudio más útil para diagnosticar los tumores centrales. La imagen endoscópica de estas lesiones es muy característica, presentan un tono rosado y sangran fácilmente al tacto. Aunque algunos son pediculados, la mayoría son sésiles sin producir infiltración de la pared bronquial adyacente. Por lo general, estos tumores tienen origen submucoso y están

recubiertos de mucosa bronquial sana, por lo que un porcentaje importante de las biopsias endoscópicas son reportadas como negativas. Algunos autores, debido a la gran vascularidad de estos tumores recomiendan realizar la biopsia mediante broncoscopia rígida. Esta permite tomar mejores muestras y manejar el sangrado que se presenta en un porcentaje no despreciable de casos. En la presente revisión, la broncoscopia fue positiva por tumor en seis casos de tumores centrales. En el caso de los tumores de localización periférica el estudio fue negativo. La toma de biopsia fue posible en cuatro pacientes: tres mostraban tumor y en uno fue reportada como mucosa bronquial sana.

El comportamiento o agresividad del tumor carcinoide, no siempre se puede establecer con el estudio histológico. Los mejores predictores son el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la infiltración vascular y el contenido de AND en las células tumorales. (24).

El tratamiento del carcinoide típico o KCC I o tumor neuroendocrino bien diferenciado, es la resección local completa del tumor con márgenes negativos y linfadenectomía regional (25,26). Una cirugía conservadora, como broncotomía o resección en manga está perfectamente indicada para estos casos (27,28,29).

En carcinoide atípico, KCC II o tumor neuroendócrino medianamente diferenciado, el tratamiento recomendado es la resección con linfadenectomía amplia. En caso de que los ganglios resulten positivos no hay evidencia de que el tratamiento adyuvante altere la evolución.

La resección endoscópica o fulguración con láser no se recomienda más que como tratamiento paliativo y aunque algunos autores informan haberla realizado con éxito, en carcinoides típicos (30), se acompaña de un alto índice de recidivas (16,27,31,32).

El tratamiento empleado en los pacientes de este estudio fue el usual recomendado en la literatura (33,34). Se realizó la resección menor que garantizara una extirpación completa del tumor y se disecaron ganglios en todos los casos dependiendo de la localización.

Las metástasis se reportan en menos del 15% (35) y ocurren principalmente a ganglios linfáticos, hígado, hueso y piel. Para la recidiva local o las metástasis pulmonares debe valorarse la cirugía como primera elección, si el tumor primario está controlado y no hay enfermedad sistémica.

Las metástasis hepáticas se asocian frecuentemente con el síndrome carcinoide y en estas circunstancias la determinación del ácido 5 hidroxihindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas es un estudio que se asocia con un 73% de sensibilidad y un 100% de especificidad (36,37,38). La cintillografía para detectar receptores de somatostatina es un estudio útil para detectar metástasis extrahepáticas y receptores positivos (39,40,41). El tratamiento de las

metástasis hepáticas es controversial; se propone: cirugía si son pocas y fácilmente accesibles (3), embolización, en el caso de que sean inaccesibles a la cirugía; quimioterapia, cuando son múltiples aunque la respuesta es pobre 31% (42,43). El Interferón alfa (44) y el tratamiento con Somatostatina (45,46) o la combinación de ambos es una buena alternativa para disminuir los síntomas (34).

La sobrevida a 5 años para el tumor carcinoide resecaado es de 90% a 100% (47) y de 74% a 92% cuando presenta metástasis a ganglios linfáticos (48,49). Por el contrario el carcinoma de células pequeñas tiene una sobrevida a 5 años alrededor del 6% (50,51).

Referencias

1. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996; 20: 126-131.
2. Paladugu R, Benfield JR, Pak H, Ross RK, Teplitz RL. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer.* 1985; 55: 1303-1311.
3. Ahlman H, Scherstén T, Tisell L. Surgical treatment of patients with the carcinoid syndrome. *Acta Oncológica.* 1989; 28 (3): 403-407.
4. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrine de l'appendice. *Presse Med.* 1914; 22: 237-241.
5. Modlin Y, Sandor A. An analisis of 8.305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79:813-829
6. Burcharth F, Axelsson CH. Bronchial adenomas. *Thorax.* 1972; 27: 442-449.
7. Lawson RM, Ramanathan L, Hurley G, Hinson KW, Lennox SC. Bronchial adenoma: review of an 18-year experience at the Brompton Hospital. *Thorax.* 1976; 31: 245-252.
8. Gómez R, Texeira T, Jara C, González R, Pérez G. Carcinoide bronquial. Tumor poco frecuente. Estudio de doce casos. *Revista Clínica Española.* 1989; 185 (1): 9-13.
9. Hallgrímsson J, Jónsson T, Jóhannsson J. Bronchopulmonary carcinoids in Iceland 1955-1984. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 23: 275-278.
10. Szyfelbein W, Ross J. Carcinoids, atypical carcinoids and small-cell carcinomas of the lung. *Diagn Cytopathol.* 1988; 4(1): 1-8.

11. Wilkins E, Grillo H, Moncure A, Scanell G. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1984; 38 (4): 339-344.
12. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1972; 64: 413-421.
13. Mills SE, Cooper PH, Walker AN, Kron IL. Atypical carcinoid tumor of the lung. A clinicopathologic study of 17 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1982; 6: 643-654.
14. De Caro LF, Paladugu R, Benfield JR, Lovisatti L, Pak H, Tepliyz RL. Typical and atypical carcinoids within the pulmonary APUD tumor spectrum. *J. Thorac. Cardiovas. Surg*. 1983; 86: 528-536.
15. Basso-Ricci S, Bertario L, Piva L, Ravasi G. Pulmonary carcinoid tumors: report on 19 cases. *Int. Surg*. 1983; 68: 131-133.
16. McCaughan BC, Martini N, Brains MS. Bronchial Carcinoids. Review of 124 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1985; 89: 8-17.
17. Kulke M, Mayer R. Carcinoid tumors. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340 (11): 858-867.
18. Colby T, Koss M, Travis W. Carcinoid and other neuroendocrine tumors. *Atlas of Tumor Pathology*. Bethesda, Armed Forces Institute of Pathology, 1994: 235-257.
19. Walch A, Zitzelsberg H, Aubele M, Mattis A, Bauchinger M, Candidus S, Präuer H, Werner M, Höfler H. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *American J of Pathology*. 1998; 133 (4): 1089-1097.
20. Kovatich A, Friedland D, Druck T, Hadaczek P, Huebner K, Comis R, Hauck W, McCue P. Molecular alterations to human chromosome 3p loci in neuroendocrine lung tumors. *Cancer*. 1998; 83: 1109-1117.
21. Onuki N, Wistuba I, Travis W, Virmani A, Yashima K, Brambilla E, Hasleton P, Gazdar A. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer*. 1999; 85: 600-607.
22. Cagle P, El-Naggar A, Hong-Ji Xu, Shi-Xue Hu, Benedict W. Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol*. 1997; 150: 393-400.

23. Zwiebel B, Austin J, Grimes M. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT of location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology*. 1991; 179: 483-486.
24. El-Naggar A, Ballnce W, Abdul Karim F, Ordóñez N, McLemore D, Giacco G, Batsakis J. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol*. 1991; 95: 828-834.
25. Bertelsen S, Aasted A, Lund C, Badsberg E, Christoffersen I, Jacobsen M, Jensen S, Ludwigsen E, Paulsen, Vejlsted H. Bronchial tumours, a clinicopathologic study of 82 cases. *Scand J Thor Cardiovasc Surg*. 1985; 19: 105-111.
26. Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E, Belloni P. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 305-308.
27. Rea F, Binda R, Spreafico G, Calabró F, Bonavina L, Cipriani A, Di Vittorio G, Fassina A, Sartori F. Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47: 412-414.
28. Todd T, Cooper J, Weissberg D, Delarue N, Pearson G. Bronchial carcinoid tumors Twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 79: 532-536.
29. Aberg T, Blondal T, Nou E, Malmaeus J. The choice of operation for bronchial carcinoids. *Ann Thorac Surg*. 1981; 32: 19-22.
30. Sutedja T. Bronchoscopy therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest*. 1995; 107: 556-558.
31. Schreus A, Westermann C, van der Bosch J, Vanderschueren R, de la Rivière A, Knaepen P. A 25 year follow up of 93 resected typical carcinoid tuors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104: 1470-1475.
32. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax*. 1984; 39: 617-623.
33. Bax N.D, Woods H.F, Batchelor A, Jennings M. Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg*. 1996; 20: 142-146.
34. Chughtai T, Morin J. Bronchial carcinoid, twentty years'experience defines a selective surgical approach. *Surgery*. 1997; 122: 801-808.
35. Thunnissen F, Van Eijk J, Baak J, Schipper N, Uyterlinde A, Breederveld R, Meijer S. Bronchopulmonary carcinoids and regional lymph node metastases. *American Journal of of Pathology*. 1988; 132 (1): 119-122.

36. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med.* 1986; 81:Suppl 6B: 41-48.
37. Kirshbom P, Kherani A, Onaitis M, Feldman J, Tyler D. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut and hindgut carcinoids. *Surgery.* 1998; 124: 1063-1070.
38. Ahlund L, Nilsson O, Killing-Petersen T, Wigander A, Theodorsson E, Dahlstrom A, Ahlman H. Serotonin-producing carcinoid tumour cells in long-term culture. *Acta Oncologica.* 1989; 28 (3): 341-346.
39. Kisker O, Weinel R, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M. Value of somatostatin receptor cintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World J Surg.* 1996; 20: 162-167.
40. Kwekkeboom D, Krenning E. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. *World J Surg.* 1996; 20: 157-161.
41. Erasmus J, McAdams P, Patz E, Coleman E, Ahuja V, Goodman P. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR.* 1998; 170: 1369-1373.
42. Bukowski R, Johnson K, Peterson R. A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer.* 1987; 60: 2891-2895.
43. Litvak D, Papaconstantinou H, Ko T, Townsend C. A novel cytotoxic agent for human carcinoid tumors. *Surgery.* 1998; 124: 1071-1076.
44. Nobin A, Lindblom A, Mansson B, Sundberg M. Interferon treatment with malignant carcinoids. *Acta Oncologica.* 1989; 28 (3): 445-449.
45. Arnold R. Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. *World J Surg.* 1996; 20: 203-207.
46. Kvols L. Therapeutic considerations for the malignant carcinoid syndrome. *Acta Oncológica.* 1989; 28 (3): 433-438.
47. Dusmet M, McKneally M. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg.* 1996; 20: 189-195.
48. Martini N, Zaman M, Bains M. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 1.

49. Rothmund M. Carcinoid tumors - Introduction. *World J. Surg.* 1996; 20: 125.

50. Fry W, Menck H, Winchester D. The national cancer data base report on lung cancer. American Cancer Society. *Cancer* 1996; 77: 1947-1955.

51. Cataldo I, Bedini A, Muscolino G, Valente M, Pastorino U, Bidoli P, Pilotti S, Ravasi G. Surgical resection in the treatment of stages I-II of small cell lung carcinoma. *Tumori.* 1989; 75: 28-30.