







ARTIGO ORIGINAL

## Tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média: sugestão de estratégia cirúrgica<sup>☆</sup>

Bingbin Xie <sup>a,b</sup>, Shaorong Zhang <sup>a,b</sup>, Chunfu Dai <sup>c,\*</sup> e Yuehui Liu <sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanchang, China

<sup>b</sup> Jiangxi Biomedical Engineering Research Center for Auditory Research, Nanchang, China

<sup>c</sup> Fudan University, Eye and Ear, Nose, and Throat Hospital, Department of Otology and Skull Base Surgery, Xanghai, China

Recebido em 31 de janeiro de 2020; aceito em 6 de maio de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Adenomas;  
Tumor carcinoide;  
Orelha média;  
Crânio;  
Osso temporal

### Resumo

**Introdução:** Os tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média são neoplasias extremamente raras, com diferenciação epitelial e neuroendócrina, responsáveis por menos de 2% de todos os tumores de orelha média e interna. Os procedimentos cirúrgicos padrão universais para diferentes estágios desses tumores permanecem indefinidos, devido à limitação do pequeno número de relatos de casos ou investigações.

**Objetivo:** Este estudo foi feito com o objetivo de investigar estratégias cirúrgicas adequadas para pacientes com tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média.

**Método:** Seis pacientes com tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média foram tratados no Second Affiliated Hospital da Nanchang University (Nanchang, China) e no Eye, Ear, Nose, and Throat Hospital da Fudan University (Xanghai, China), respectivamente. As características clínicas e estratégias de tratamento dos pacientes foram revisadas. O tempo médio de seguimento foi de 63,7 meses (variação de 13 a 153 meses). Todas as informações foram coletadas dos prontuários e prognóstico no pós-operatório.

**Resultados:** Três pacientes foram submetidos à timpanomastoidectomia do tipo *canal wall-up*, inclusive um paciente com recorrência submetido a uma timpanotomia anterior; os outros três pacientes foram submetidos à ressecção lateral do osso temporal. Todos os pacientes foram acompanhados, sem evidência de recorrência ou metástase. Os pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico com a técnica de *canal wall-up* acompanhado de medidas de preservação da função auditiva durante os períodos de seguimento.

**Conclusões:** A ressecção cirúrgica completa proporcionou bons resultados para pacientes com tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média. A cadeia ossicular deve ser removida.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.011>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Xie B, Zhang S, Dai C, Liu Y. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: suggestion for surgical strategy. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:83–8.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [cfdai66@163.com](mailto:cfdai66@163.com) (C. Dai), [liuyuehuiclarck@21cn.com](mailto:liuyuehuiclarck@21cn.com) (Y. Liu).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Devido a propensão à recorrência e invasão local, bem como metástases regionais ou distantes desses tumores, é necessário um seguimento de longo prazo e um plano de seguimento no pós-operatório.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Adenomas e tumores carcinoides da orelha média são neoplasias extremamente raras, com diferenciação epitelial e neuroendócrina, responsáveis por menos de 2% de todos os tumores da orelha média e interna. Muitas dúvidas permanecem em relação às semelhanças, diferenças, etiologias e prognósticos desses tumores, desde que foram descritos pela primeira vez em 1976 por Hyams e Michaels<sup>1</sup> e estudados em maiores detalhes por Murphy et al.<sup>2</sup> Como os tumores têm características histológicas neuroendócrinas e glandulares, muitos termos já foram usados na literatura para descrever esse grupo de lesões, como tumor carcinóide de orelha média, tumor adenomatoso da orelha média, tumor adenocarcinóide e tumores neuroendócrinos da orelha média (MEANTs, do inglês *Middle Ear Adenomatous Neuroendocrine Tumors*).<sup>3-8</sup>

Até o momento, foram relatados aproximadamente 160 casos de MEANTs na literatura na língua inglesa.<sup>4,8</sup> Entretanto, uma grande e abrangente avaliação desses tumores ainda era necessária em investigações futuras, a fim de demonstrar a histomorfologia, reatividade imuno-histoquímica, comportamento clínico, estratégias de tratamento e desfechos. Na sua maioria, MEANTs mostra comportamento biológico indolente, com aparência histológica benigna e crescimento local lento, e o curso primário do tratamento é a cirurgia na maioria dos casos localizados.

Entretanto, padrões histológicos mais agressivos também podem ser observados e esses tumores podem apresentar recorrência, metástases em linfonodos e em locais distantes e causar a morte.<sup>4</sup> De maneira similar à variedade de terminologias dessas lesões, as estratégias cirúrgicas também apresentam grandes diferenças. Os procedimentos cirúrgicos padrão universais para diferentes estágios desses tumores permanecem indefinidos, devido à limitação do pequeno número de relatos de casos ou investigações.

Apresentamos aqui nossa experiência em MEANTs, revisamos a literatura e discutimos o tratamento de pacientes com esses tumores, buscamos estratégias cirúrgicas adequadas para os MEANTs.

## Método

Após obter a aprovação do conselho de revisão institucional e do comitê de ética (n° 2016 [007]) do Second Affiliated Hospital da Nanchang University (Nanchang, China) e do Eye, Ear, Nose, and Throat Hospital da Fudan University (Xangai, China), uma análise retrospectiva foi feita de todos os pacientes com MEANTs tratados nos dois hospitais entre abril de 2006 e dezembro de 2017. Todas as informações

obtidas dos prontuários dos pacientes e entrevistas de seguimento dos pacientes, inclusive sintomas clínicos, extensão da lesão, tratamentos anteriores, procedimentos e achados cirúrgicos, diagnóstico histopatológico, intervalo de acompanhamento, informações de recorrência e sobrevida foram coletadas até dezembro 2019.

## Resultados

### Características dos pacientes e manifestações clínicas

No presente estudo, 6 pacientes foram identificados com MEANTs. Dois pacientes foram diagnosticados com MEANTs primariamente em nosso departamento e três pacientes foram diagnosticados secundariamente, depois de receber tratamento inicial em outro hospital local. Um paciente foi erroneamente diagnosticado como um caso de otite média crônica supurativa (OMCS) no pré-operatório. As características dos pacientes e suas manifestações clínicas são apresentadas em detalhes na [tabela 1](#).

### Avaliação pré-operatória e estratégias de tratamento

O caso 1 apresentou pequena perfuração na *pars tensa*, próxima ao quadrante pósterio-inferior, com tecido de granulação no tímpano e secreção purulenta e pegajosa. Esse paciente foi diagnosticado erroneamente como um caso de OMCS no pré-operatório, foi submetido a timpanomastoidectomia do tipo *canal wall-up* (CWU) e reconstrução da cadeia ossicular com prótese parcial de substituição ossicular (PORP, do inglês *partial ossicular replacement prosthesis*) ([tabela 2](#)). A histopatologia confirmou o diagnóstico de MEANT no pós-operatório.

O caso 2 e o caso 3 apresentaram massas branco-acinzentadas, não pulsáteis, localizadas medialmente à membrana timpânica protuberante na otoscopia. A tomografia computadorizada (TC) do osso temporal e as imagens de ressonância magnética (RM) mostraram que as lesões estavam localizadas no meso- e no hipotímpano com encapsulamento ossicular (caso 3, [fig. 1a](#)). Entretanto, ambos os casos confirmaram no intraoperatório que a lesão estava localizada regionalmente no meso- e no hipotímpano e os ossículos estavam intactos, sem envolvimento da lesão. O caso 2 foi submetido à timpanomastoidectomia do tipo CWU, com reconstrução com PORP e confirmado como MEANT no pós-operatório, e as margens foram negativas. O Caso 3 foi submetido a timpanotomia e excisão da lesão timpânica. A histopatologia confirmou-o como um caso de MEANT.

**Tabela 1** Características e manifestações clínicas dos 6 pacientes com MEANTs

Características	Mediana/Média	
Idade ao diagnóstico (mediana)	43,5 (variação de 30 a 62)	
Sexo		
Masculino	3	
Feminino	3	
CA - média de tons puros (0,5, 1, 2, 4 kHz) em dB	47,7	
CO - média de tons puros (0,5, 1, 2, 4 kHz) em dB	23,3	
Sintomas	Nº de pacientes	% de pacientes
<i>Perda auditiva</i>		
Perda auditiva gradual	6	100
Perda auditiva súbita	0	0
<i>Plenitude aural</i>	5	83,3
<i>Zumbido</i>	4	66,7
<i>Otorreia</i>	2	33,3
<i>Otalgia</i>	0	0
<i>Secreção sanguinolenta</i>	0	0
<i>Síndrome carcinoide</i>	0	0
<i>Fraqueza ou paralisia facial</i>	0	0
<i>Vertigem</i>	0	0

MEANTs, Tumores neuroendócrinos adenomatosos da orelha média.

**Tabela 2** Avaliação pré-operatória e estratégias de tratamento para os pacientes

Caso	Sexo	Idade	Manifestação clínica	Local da doença	Estadiamento TNMS	Tratamentos	Margens	Seguimento (M)	Desfecho
1	M	43	PA, PLA, Z, Otorreia	OM	T1N0M0S0 <sup>a</sup>	CWU TM	Nenhuma <sup>c</sup>	148	SED
2	F	44	Z	OM	T1N0M0S0	CWU TM	Negativa	49	SED
3 <sup>b</sup>	F	30	Z, PLA	OM	T1N0M0S0 <sup>a</sup>	Timpanotomia & excisão da lesão	Negativa	81	Recorrência
4	M	40	PA, PLA	CAE	T2N0M0S0	RLOT & parotidectomia superficial	Negativa	45	SED
5	M	62	PA, PLA, Z, Otorreia	OM & CAE	T2N0M0S0	RLOT	Negativa	21	SED
6	M	44	PA, PLA	ME & EAC	T2N0M0S0	RLOT	Negativa	8	SED

<sup>a</sup> Estágio pós-operatório

<sup>b</sup> O caso 3, com recorrência local 38 meses após a cirurgia, foi submetido à segunda cirurgia, mastoidectomia com a técnica CWU e timpanoplastia tipo I com ossículos intactos. 02/10/2015 recorrente, lesão avermelhada CAE CWU + timpanoplastia.

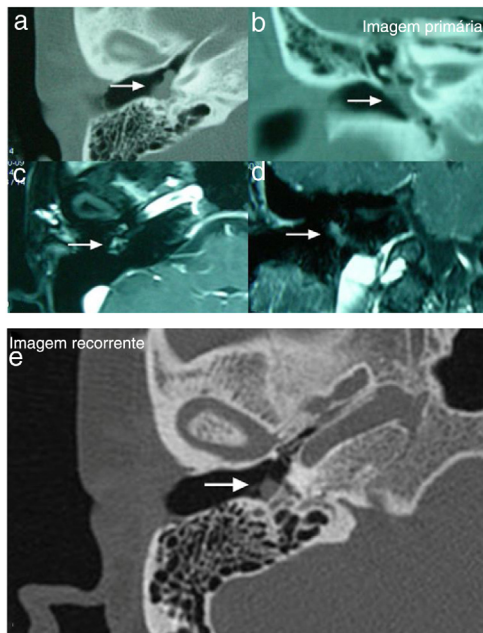
<sup>c</sup> O caso 1 foi um paciente com diagnóstico errôneo, sem relatório de margens.

PA, perda auditiva; PLA, plenitude aural; Z, zumbido; OM, orelha média; CAE, canal auditivo externo; CWU, Canal Wall-Up; TM, timpanomastoidectomia; RLOT, ressecção lateral do osso temporal, SED, sem evidência de doença.

Entretanto, o caso 3 apresentou recorrência local aos 38 meses de pós-operatório (fig. 1e). O paciente passou por uma segunda cirurgia, uma timpanomastoidectomia do tipo CWU com ossículos intactos e, então, foi acompanhado por 65 meses sem evidência de recorrência.

Os casos 4, 5 e 6 apresentaram massas rosadas, hiper-vasculares e não pulsáteis, projetavam-se para o canal auditivo externo (CAE) (caso 6, fig. 2). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) com contraste do osso temporal mostraram as lesões envolvidas no timpano e/ou CAE em cada caso e encapsulamento

tumoral dos ossículos com absorção parcial (caso 6, fig. 3b e caso 4, fig. 4c). A ressecção lateral do osso temporal (RLOT) foi feita com fechamento da terminação em fundo cego do CAE e tamponamento da cavidade com gordura abdominal. O caso 4 foi combinado com uma parotidectomia superficial devido ao diagnóstico histopatológico de carcinoma adenocístico no hospital local; entretanto, o diagnóstico foi confirmado como MEANT no pós-operatório. A coloração imuno-histoquímica no pós-operatório de todos os 6 pacientes é mostrada na tabela 3. Nenhum paciente foi submetido a terapia adjuvante.



**Figura 1** TC e RM do osso temporal do Caso 3. As imagens a, b, c, d mostraram que a lesão estava localizada no meso- e no hipotímpano com encapsulamento da cadeia ossicular na TC do osso temporal (a, axial; b, coronal), mostrava aumento moderado com administração de gadolínio na RM (c, axial; d, coronal). A imagem "e" mostrou recidiva do tumor na TC de alta resolução do osso temporal (e, axial) e a presença de massa que demonstrava isointensidade, localizada na membrana timpânica, sem erosão óssea.



**Figura 2** Imagem otoscópica do Caso 6. Demonstrou a presença de uma lesão rosada hipervascular e não pulsátil, projetava-se para o canal auditivo externo.

### Seguimento e desfechos

Todos os pacientes foram acompanhados aos 3 e 6 meses de pós-operatório e depois a cada 6 a 12 meses. O tempo médio de seguimento foi de 80,7 meses (variação de 30 ± 170 meses). Nenhum dos pacientes, exceto o Caso 3, apresentou evidência de recorrência durante o período de seguimento.

### Discussão

Os tumores carcinoides/adenomas têm ambos componentes epiteliais e neuroendócrinos e são derivados de células precursoras primitivas ou células da crista neural. Os locais mais comuns para esses tumores são o trato gastrointestinal (73,7%) e o sistema broncopulmonar (25,1%).<sup>9</sup> Os tumores carcinoides/adenomas de cabeça e pescoço são extremamente raros e os MEANTs são especialmente incomuns.

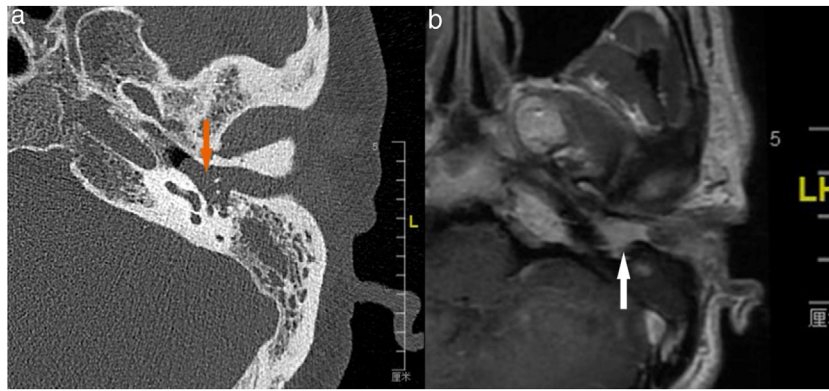
Em nosso estudo, a mediana da idade ao diagnóstico foi de 43,5 (variação de 30 ± 61) e a proporção de homens para mulheres foi de 1:1, o que é consistente com os dados relatados na literatura. MEANTs tendem a ocorrer na quinta década de vida (14–80 anos) e afetam ambos os sexos igualmente.<sup>4</sup> Os sintomas na apresentação foram inespecíficos, inclusive perda auditiva condutiva ou mista progressiva (100%), sensação de plenitude auricular (83,3%), zumbido (66,7%) e otorreia (33,3%), que frequentemente imitavam doenças mais comuns da orelha média, como paraganglioma do osso temporal, OMCS e colesteatoma na avaliação clínica inicial. Nenhum paciente apresentou otalgia, secreção sanguinolenta, fraqueza ou paralisia facial, vertigem ou síndrome carcinóide (tabela 1). Na apresentação, a otoscopia revelou a presença de uma lesão não pulsátil, hipervascular, de cor rosada/branco-acinzentada, medial à membrana timpânica abaulada ou projetando-se para o CAE. Não há estudo de imagem para estabelecer o diagnóstico definitivo de MEANTs; no entanto, a TC e a RM com realce do osso temporal podem ser úteis para avaliar a localização e extensão das lesões no pré-operatório e ajudar a programar estratégias de tratamento.

Devido à apresentação inespecífica da morfologia dos MEANTs sob exame microscópico, seu diagnóstico histopatológico definitivo é feito por imuno-histoquímica e análise ultraestrutural do tecido da biópsia. Os resultados imuno-histoquímicos podem ser parâmetros úteis na diferenciação entre MEANTs e outros tumores neuroendócrinos, como o paraganglioma. Normalmente, o tumor é positivo para citoqueratina (CK), vimentina (VIM) e cromogranina, com um número menor de tumores que se mostram positivos para enolase neurônio-específica (NSE, do inglês *Neuron-Specific Enolase*), sinaptofisina (SYN), serotonina e proteínas S-100.<sup>10</sup> No presente estudo, CK, SYN e VIM foram positivas em todos os pacientes e alguns pacientes também apresentaram coloração positiva para CK8, NSE, CD56 e Ki-67 (≤ 1% ou 20%). Todos os pacientes apresentaram resultado negativo para a S-100, exceto o caso 3 (tabela 3). Entretanto, esses marcadores nem sempre são suficientemente sensíveis ou

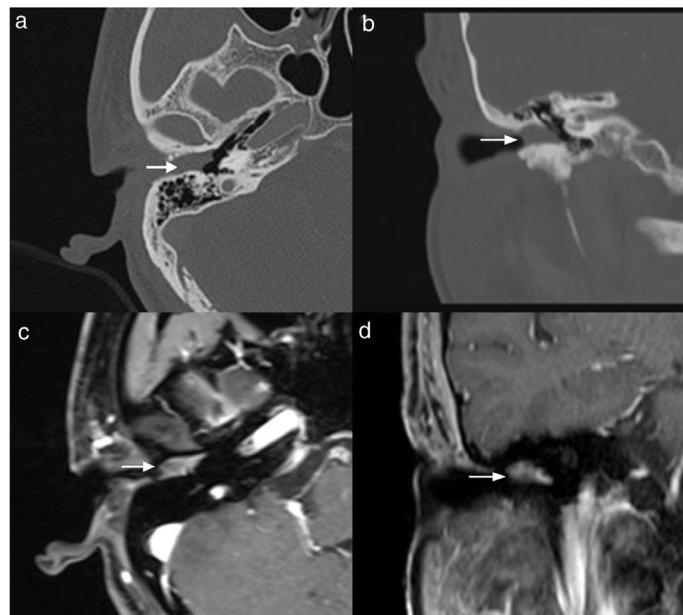
**Tabela 3** Coloração imuno-histoquímica dos pacientes

Case	CK	CK8	Syn	NSE	Vim	CD56	S-100	Ki-67	P63
1	++	/	+	-	+	/	/	-	/
2	+	/	+	+	+	-	-	-	+
3	+	+	+	+	+	-	+	/	/
4	+	+	+	+	+	/	-	≤ 20%	-
5	+	+	+	-	+	+	-	≤ 1%	+
6	+	/	+	/	+	+	-	≤ 1%	/

Coquetel de citoqueratina e imunocoloração de vimentina; e marcadores neuroendócrinos, como enolase específica para neurônios (NSE), cromogranina e distribuição uniforme de sinaptofisina.



**Figura 3** TC e RM do osso temporal do Caso 6. TC de alta resolução e RM do osso temporal com contraste mostram a lesão preenchida no canal auditivo externo e tímpano, engloba a cadeia ossicular com absorção parcial (a, TC axial), e moderadamente aumentada com administração de gadolínio na RM do osso temporal (b, RM axial).



**Figura 4** TC e RM do osso temporal do Caso 4. A TC e RM do osso temporal mostraram lesão limitada no CAE, sem envolvimento da cadeia ossicular e erosão óssea (a, axial; b, coronal). A massa mostrou realce moderado com a administração de gadolínio na RM do osso temporal (c, axial; d, coronal).

específicos para diferenciar os MEANTs. Recentemente, foi relatado que a proteína 1 associada a insulina apresenta excelente sensibilidade e especificidade, um marcador de primeira linha independente de diferenciação neuroendócrina para tumores de cabeça e pescoço.<sup>11</sup> No entanto, a relação entre os resultados da coloração imuno-histoquímica e as características biológicas dos MEANTs (como recorrência, invasividade e metástase) permanece inespecífica.

Embora esses tumores tenham sido considerados neoplasias indolentes, de baixa agressividade e benignas com metástases raras, foi relatada uma taxa de recorrência local geral de 22%. Esses tumores geralmente se apresentam tardiamente, em média 11 anos após o tratamento (variação de 13 meses a 33 anos).<sup>5</sup> Aproximadamente 9% dos pacientes desenvolveram metástases regionais e distantes, mais comumente nos linfonodos da parótida, linfonodos cervicais, fígado e ossos.<sup>5,12-15</sup> Raros pacientes apresentaram paralisia do nervo facial, a qual pode ocorrer como resultado da

compressão neural, e não da invasão perineural.<sup>6</sup> A recorrência local geralmente ocorre após excisões incompletas e conservadoras, já que algumas podem ser aceitas como tumor residual.<sup>5</sup> É muito importante planejar uma abordagem cirúrgica adequada, baseada nos achados clínicos e radiológicos e, se necessário, os procedimentos devem ser alterados no período intraoperatório para remover completamente as lesões com margens seguras.

Em nossa experiência, a excisão cirúrgica completa da lesão é o tratamento curativo primário. Neste estudo, três pacientes foram submetidos à timpanomastoidectomia do tipo CWU, inclusive um paciente com recorrência (caso 3) submetido à timpanotomia e excisão de lesão no tímpano na estratégia de tratamento inicial. Outro paciente (caso 1) foi mal diagnosticado e tratado como um caso de OMCS. Os outros três pacientes foram submetidos a RLOT e a cavidade foi tamponada com gordura abdominal. Nenhuma terapia adjuvante foi feita. Todos esses 6 pacientes apresen-

taram prognóstico favorável, sem evidência de recorrência ou metástases no fim do período de seguimento.

Há uma falta de consenso universal sobre as estratégias de tratamento para os MEANTs. Uma ampla variedade de abordagens cirúrgicas tem sido usada para lidar com esse distúrbio, inclusive excisão da massa do CAE, timpanotomia com abordagens transcanal/pós-auricular, mastoidectomia radical, timpanomastoidectomia do tipo *canal wall up/down*, RLOT, ressecção subtotal do osso temporal (RSOT) e petrosectomia subtotal.<sup>4,5,16,17</sup> Ramsey et al.<sup>5</sup> verificaram em uma revisão que a timpanotomia estava associada a uma taxa de recorrência local de 29%, enquanto a mastoidectomia radical estava associada a uma taxa de recorrência local de 10%. Nossa experiência sugeriu que a ressecção local ou timpanotomia não é recomendada para o tratamento de MEANTs. É difícil ter certeza de que as lesões foram removidas completamente, mesmo com margens negativas. É especialmente desafiador quando os ossículos estão parcialmente encapsulados pela lesão. A timpanomastoidectomia do tipo CWU ou RLOT depende da extensão das lesões e potencial adesão ou invasão a estruturas críticas, como a ACI petrosa e o nervo facial.

Como o envolvimento da cadeia ossicular é comum, o manejo da cadeia ossicular desempenha um papel importante na doença primária e recorrente. No presente estudo, o único paciente que desenvolveu doença recorrente teve a cadeia ossicular intacta retida no tratamento inicial. Sugerimos remover a cadeia ossicular em casos de MEANTs. Torske et al.<sup>6</sup> concluíram que a taxa de recorrência aumentou nos casos com envolvimento da cadeia ossicular, nos quais a cadeia ossicular não é removida. Esses achados foram corroborados por Saliba and Evrard.<sup>10</sup> Eles relataram que em todas as recorrências a excisão inicial tinha sido conservadora, deixou intacta a cadeia ossicular na cirurgia inicial. Além disso, para os pacientes com doença metastática irressecável ou casos agressivos, o tratamento deve incluir uma combinação de ressecção cirúrgica e terapia abrangente, inclusive radioterapia adjuvante pós-operatória.<sup>5,15,18</sup>

## Conclusão

Pacientes com MEANTs geralmente apresentam manifestações clínicas inespecíficas. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento curativo primário e a cadeia ossicular deve ser removida. Os procedimentos cirúrgicos dependem da extensão das lesões. A propensão para a recorrência e invasão local, bem como metástases regionais ou distantes desses tumores, tornam necessário o seguimento e observação em longo prazo. Devido à morbidade extremamente rara, cada novo relato de caso e novas investigações multicêntricas podem ajudar a delinear as características da doença e, assim, estabelecer um protocolo de tratamento padrão.

## Financiamento

Este trabalho recebeu suporte financeiro da National Natural Science Foundation of China (81660173) e do Science and Technology Program of Health and Family Planning Commission da Província de Jiangxi (20175234).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

À Editage [[www.editage.cn](http://www.editage.cn)] pela edição na língua inglesa.

## Referências

- Hyams V, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1976;1:17–26.
- Murphy GF, Pilch BZ, Dickersin GR, Goodman ML, Joseph B, Nadol J. Carcinoid tumor of the middle ear. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:816–24.
- Cardoso F, Monteiro EM, Lopes L, Avila M, Scarioli B. Adenomatous tumors of the middle ear: a literature review. *International Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21:308–12.
- Bell D, El-Naggar AK, Gidley PW. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: a 25 year experience at MD Anderson Cancer Center. *Virchows Arch.* 2017;471:667–72.
- Ramsey MJ, Nadol JJ, Pilch BZ, McKenna MJ. Carcinoid tumor of the middle ear: clinical features, recurrences, and metastases. *Laryngoscope.* 2005;115:1660–6.
- Torske KR, Thompson LD. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2002;15:543–55.
- Ketabchi S, Massi D, Franchi A, Vannucchi P, Santucci M. Middle ear adenoma is an amphicrine tumor: why call it adenoma? *Ultrastruct Pathol.* 2001;25:73–8.
- Marinelli JP, Cass SP, Mann SE, Haynes DS, Hunter JB, Isaacson B, et al. Adenomatous neuroendocrine tumors of the middle ear. *Otol Neurotol.* 2018;39:e712–21.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer-Am Cancer Soc.* 1997;79:813–29.
- Saliba I, Evrard A. Middle ear glandular neoplasms: adenoma, carcinoma or adenoma with neuroendocrine differentiation: a case series. *Cases J.* 2009;2:6508.
- Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. INSM1 is a sensitive and specific marker of neuroendocrine differentiation in head and neck tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:665–71.
- Fundakowski CE, Chapman JR, Thomas G. Middle ear carcinoid with distant osseous metastasis. *Laryngoscope.* 2013;123:779–82.
- Gaafar A, Ereno C, Ignacio LJ, Fernandez DLA, Grande J, Salazar J, et al. Middle-ear carcinoid tumor with distant metastasis and fatal outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2008;1:53–6.
- Pellini R, Ruggieri M, Pichi B, Covello R, Danesi G, Spriano G. A case of cervical metastases from temporal bone carcinoid. *Head Neck.* 2005;27:644–7.
- Mooney EE, Dodd LG, Oury TD, Burchette JL, Layfield LJ, Scher RL. Middle ear carcinoid: an indolent tumor with metastatic potential. *Head Neck.* 1999;21:72–7.
- McCrary HC, Faucett EA, Reghunathan S, Aly FZ, Khan R, Carmody RF, et al. The first reported case of recurrent carcinoid tumor in the external auditory canal. *Otol Neurotol.* 2017;38:114–7.
- Nader M, Bell D, Ginsberg L, DeMonte F, Gunn GB, Gidley PW. The first reported case of primary intestinal-type adenocarcinoma of the middle ear and review of the literature. *Otol Neurotol.* 2017;38:e364–8.
- Şahan M, Yıldırım N, Arslanoğlu A, Karşlıoğlu Y, Kazıkdaş KÇ. Carcinoid tumor of the middle ear: report of a case. *Am J Otolaryngol.* 2008;29:352–6.