

Sapula, Klaudia, Remjasz, Klaudia, Siedlecki, Wojciech, Fabiś, Mateusz, Kuchnicka, Julia, Aleksandrowicz, Jakub, Zielińska, Martyna. Insulinoma - review of characteristics, diagnosis and treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):446-453. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.051>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39720>
<https://zenodo.org/record/7048397>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.

Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.08.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 04.09.2022.

Insulinoma - review of characteristics, diagnosis and treatment

1. Klaudia Sapula: 0000-0003-2436-0150;
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
2. Klaudia Remjasz: 0000-0002-0879-7515;
Absolwent Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
3. Wojciech Siedlecki: 0000-0002-9917-5411;
1 Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie
4. Mateusz Fabiś: 0000-0002-7150-1852;
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi
5. Julia Kuchnicka: 0000-0003-0409-5695;
Szpital Specjalistyczny w Brzezinach
6. Jakub Aleksandrowicz: 0000-0002-4534-9682;
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
7. Martyna Zielińska: 0000-0001-8886-8274;
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

ABSTRACT:

Introduction and purpose:

Insulinoma is one of a group of pancreatic neuroendocrine neoplasms (NENs). This tumor has its origin in the β cells of the pancreatic islets, which are responsible for the production of insulin. Excessive amounts of this hormone in the body manifest hypoglycemic neuroglycopenic and sympathetic-overstimulation symptoms. The purpose of this review is to analyze information on the characteristics, diagnosis and treatment of patients with insulinoma.

Material and methods:

This review was based on available data collected in the PubMed database and published between 2017 and 2022. The study was conducted by reviewing keywords as follows: "insulinoma," "NEN," "diagnosis," and "treatment."

Results:

The diagnosis of insulinoma consists of a typical clinical presentation, biochemical test results indicating hyperinsulinemic hypoglycemia, and presence of a tumor. The treatment targets solutions leading to a complete recovery, usually performing open surgery involving enucleation of the tumor.

Conclusions:

Despite the characteristic clinical picture, insulinoma is still often a diagnostic problem. It is necessary to work towards improving diagnostic methods and conduct further research into the most effective methods of treating insulinoma.

Keywords: insulinoma, treatment, diagnosis

WPROWADZENIE:

Insulinoma są najczęstszym typem hormonozależnego nowotworu neuroendokrynnego (NEN) trzustki, o szacowanej częstości występowania 1-3 na milion rocznie. Szczyt zachorowalności przypada na piątą dekadę życia i jest nieco wyższy u kobiet niż u mężczyzn. [1][3] Około 7% guzów jest mnogich, niecałe 6% wykazuje złośliwy rozsiew, a blisko 7,6% jest związanych z zespołem MEN-1.[2] Większość insulinoma to łagodne, pojedyncze guzy o średnicy mniejszej niż 2 cm, występujące z równą częstością we wszystkich anatomicznych lokalizacjach trzustki, a tylko 8% z nich przekracza 5 cm średnicy. [3] Guz powstaje na skutek rozrostu poliklonalnego lub oligoklonalnego komórek wysp beta trzustki. Skutkuje to nieadekwatnym, nadmiernym wydzielaniem insuliny, nawet gdy stężenie glukozy w osoczu jest niskie. Hiperinsulinemia powoduje zwiększoną syntezę glikogenu, zmniejszoną glukoneogenezę i glikogenolizę, co prowadzi do hipoglikemii. [2]

OBRAZ KLINICZNY:

Charakterystycznym wyróżnikiem guza insulinowego jest tzw. triada Whipple'a, na którą składają się:

- objawy spowodowane hipoglikemią;
- niskie stężenie glukozy we krwi podczas epizodów;
- złagodzenie objawów po podaniu glukozy. [4]

Najbardziej typowym obrazem klinicznym, zgłaszanym przez 73% chorych, jest hipoglikemia na czczo. Blisko 20% pacjentów, zwłaszcza płci męskiej, zgłasza dodatkowo epizody hipoglikemii poposiłkowej, część również powysiłkowej. Pacjenci celem łagodzenia dolegliwości często sięgają po przekąski i spożywają wysokokaloryczne posiłki, dlatego nierzadko cierpią na nadwagę lub otyłość. [2][3]

Stan hipoglikemii prowadzi od aktywacji układu współczulnego, co manifestuje się diaforezą, drżeniem, kołataniem serca, niepokojem, zwiększonym apetyt i nerwowością. Zmniejszenie

zapotrzebowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w glukozę prowadzi do neuroglikopenii, której objawy obejmują upośledzenie stanu psychicznego i zdolności poznawczych, zaburzenia widzenia, dezorientację, deficyty pamięci, stupor, drgawki i śpiączkę. [3]

Większość pacjentów zgłasza się do lekarza w ciągu 1,5 roku od pierwszych objawów, jednak niektórzy chorzy mogą mieć dolegliwości przez wiele lat zanim zostaną prawidłowo zdiagnozowani.

DIAGNOSTYKA:

Diagnostyka różnicowa mająca na celu wykluczenie alternatywnych przyczyn hipoglikemii jest bardzo istotna i powinna być starannie przeprowadzona. Najczęstszą przyczyną hipoglikemii są doustne leki hipoglikemizujące (sulfonilomoczniki, meglitynydy) oraz podawanie insuliny egzogennej. Należy wykluczyć również niewydolność nerek i wątroby, sepsę, guzy inne niż trzustki, niewydolność nadnerczy (hipokortyzolemia), szpiczaka plazmocytowego oraz stan po operacjach bariatrycznych. [4]

Na postawienie rozpoznania insulinoma pozwala typowy obraz kliniczny, zgodne wyniki badań biochemicznych oraz obrazowanie guza. Pierwszym krokiem w diagnostyce insulinoma jest wykazanie hipoglikemii hiperinsulinemicznej.

Złotym standardem jest test 72-godzinnygo postu na czczo. Pozwala on na rozpoznanie blisko 95% przypadków. Polega on na kolejnych pomiarach, co 4-6 godzin, stężenia glukozy i insuliny we krwi do momentu wystąpienia u pacjenta objawów. Kombinacja stężenia glukozy w osoczu poniżej 55 mg/dl, poziomu insuliny ≥ 36 pmol/l, peptydu C ≥ 200 pmol/l, proinsuliny ≥ 5 pmol/l, β -hydroksymaślanu $\leq 2,7$ mmol/l oraz brak metabolitów sulfonilomocznika w osoczu lub moczu wskazuje, że indukcja hipoglikemii następuje przez hiperinsulinemię. [2]

Wyniki badań laboratoryjnych mają również istotne znaczenie rokownicze. Za złośliwym charakterem zmiany przemawia wczesne wystąpienie hipoglikemii w 72-godzinnym teście na czczo, 2-3 krotne zwiększenie stężenia insuliny, proinsuliny i peptydu C oraz wysoki poziom chromograniny A. [5]

W celu lokalizacji guza zastosowanie znajdują jest 3-fazowa tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MRI) oraz endoskopowa ultrasonografia (EUS). Tomografia komputerowa jest obecnie uznawana za badanie obrazowe pierwszego rzutu w procedurze wizualizacji insulinoma. Badanie to pozwala uwidocznic 70-80% guzów, które dzięki silnemu unaczynieniu wykazują wzmocnienie po dożylnym podaniu kontrastu. Jest to badanie wysoce swoiste, jednak mniej czułe od MRI, dzięki któremu można wykryć ok 85% insulinoma. [11] W MRI, w porównaniu z prawidłowym mięszem trzustki, guzy z komórek wyspowych β -trzustki wykazują niską intensywność sygnału w obrazach T1-zależnych i podwyższoną w obrazach T2-zależnych. [3]

Jeśli uzyskano negatywne wyniki nieinwazyjnych badań obrazowych, a podejrzenie insulinoma jest duże, należy rozważyć wykonanie badań inwazyjnych, takich jak ultrasonografia endoskopowa (EUS) lub selektywny test stymulacji wapniem w tętnicach (SACST) z pobraniem próbek z żył wątrobowych. Wyniki metaanalizy z 2018 dotyczącej skuteczności EUS w lokalizacji insulinoma wskazały, że metoda ta ma wysoką czułość (81%) i swoistość (90%). Dodatkowo w połączeniu z biopsją aspiracyjną cienkoigłową (FNA)

umożliwia pozyskanie tkanek do badania histopatologicznego, co może być bardzo pomocne, zwłaszcza w przypadku małych guzów. [6] SACST jest skuteczną, bezpieczną i czułą (93%) minimalnie inwazyjną procedurą lokalizacji insulinoma, która może być stosowana w przypadku, gdy techniki nieinwazyjne są niejednoznaczne lub u pacjentów z zespołem MEN1. [7][8] Nową i bardzo obiecującą techniką jest pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (PET-CT) receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1R). Skuteczność tej metody szacuje się na ponad 90%. Ukierunkowanie GLP-1R za pomocą znakowanego galem-68 eksendynu-4 pozwala na skuteczną lokalizację małych łagodnych insulinaków. [9][10] PET-CT z fluorodeoksyglukozą wykazuje natomiast wyższą czułość względem NEN o wysokim stopniu złośliwości, a także dostarcza ważnych informacji prognostycznych. [11][10] Jest prawdopodobne, że ta nowa nieinwazyjna technika może potencjalnie zastąpić w przyszłości SACST. Do pomocniczych, rzadziej stosowanych metod diagnostycznych należy test stymulacji sekretyny indukowany insuliną (IV 2U/kg), który umożliwia różnicowanie gruczolaków i nesidioblastosis. W celu poparcia rozpoznania insulinoma można dodatkowo wykonać badanie histologiczne i immunostaining dla chromograniny A, synaptofizyny i insuliny. W przypadkach o agresywnym przebiegu należy również uzyskać indeks Ki67, zaś przy podejrzeniu zespołu MEN1 zlecić badania genetyczne. [2]

LECZENIE:

Na leczenie pacjentów z guzem o typie insulinoma składa się przede wszystkim radykalny zabieg chirurgiczny oraz postępowanie dietetyczne i farmakologiczne. Kluczowe jest zapobieganie ciężkim epizodom hipoglikemii. Zaleca się częste i regularne spożywanie posiłków, również w nocy, bogatych w białko i wolno wchłanialne węglowodany złożone, z ograniczeniem cukrów prostych. Podczas epizodów hipoglikemii wskazane są szybko wchłanialne formy cukry proste lub dożylny wlewy glukozy. [3]

Najskuteczniejszym lekiem w zapobieganiu hipoglikemii jest diazoksyd, który hamuje wydzielanie insuliny poprzez stymulację receptorów α -adrenergicznych. Stosuje się go w dawkach 50-300 mg/dobę w okresie przedoperacyjnym oraz w leczeniu zmian złośliwych. Lek ten powinien być odstawiony co najmniej 1 tydzień przed zabiegiem chirurgicznym ze względu na ryzyko wystąpienia hipotensji śródoperacyjnej. Do działań niepożądanych diazoksydu należą obrzęki obwodowe, zastoinowa niewydolność serca, hipotensja, zaburzenia czynności nerek, przyrost masy ciała i hipertrychoza. [3] Dodanie diuretyku (np. hydrochlorotiazydu) zapobiega obrzękom oraz synergizuje z hiperglikemicznym działaniem diazoksydu. Niekiedy uzupełniająco stosuje się również blokery kanału wapniowego, tj. diltiazem i werapamil, propranolol oraz wykorzystuje glikokortykosteroidy, które zwiększają glukoneogenezę i powodują insulinooporność. Istnieje kilka doniesień o skutecznym zastosowaniu domięśniowych wstrzyknięć analogów somatostatyny, takich jak oktreotyd w dawce 30 mg miesięcznie oraz inhibitorów mTOR, takich jak Everolimus w dawce 10mg/dobę, które mogą zmniejszać wydzielanie insuliny i zwiększać insulinooporność. [1]

Leczeniem z wyboru jest radykalne chirurgiczne usunięcie guza. Zabieg można przeprowadzić metodą klasyczną lub laparoskopową. Operacja otwarta enukleacji insulinoma jest najszerszej akceptowaną metodą, zwłaszcza w przypadku małych (<2,5 cm), łagodnych, powierzchownych guzów, położonych w odległości większej niż 2-3 mm od głównego przewodu trzustkowego i głównych naczyń oraz z niskim indeksem mitotycznym Ki67.

Zabieg umożliwia śródoperacyjną ocenę guza, wykazuje się dużą skutecznością i wiąże się z niskim ryzykiem powikłań oraz małym odsetkiem nawrotów. [12][3]

Duże guzy, wysokie podejrzenie złośliwości lub przerzuty wskazują na konieczność wykonania pankreatektomii jako procedury z wyboru. Pankreatektomia dystalna z zachowaniem śledziony lub pankreatoduodenektomia z zachowaniem odźwiernika są bezpieczne i właściwe w zależności od lokalizacji guza. W większości przypadków należy unikać tego rozległego zabiegu ze względu na zwiększoną chorobowość i śmiertelność. Obecnie enukleację wykonuje się u 56% chorych, dystalną pankreatektomię u 32%, Whipple'a u 3%, subtotalną pankreatektomię u mniej niż 3%, natomiast 0,5% przypadków poddaje się laparoskopii zwiadowczej i biopsji. [3]

Laparoskopowe wycięcie insulinoma w postaci enukleacji lub pankreatektomii jest wykonywane w 5,5% przypadków. [3] Rozwiązanie to zyskuje w ostatnim czasie na popularności ze względu na mniejszą częstość powikłań, zmniejszone krwawienie oraz krótszy czas zabiegu i hospitalizacji względem metody klasycznej. W dalszym ciągu jednak około 17-25% zabiegów laparoskopowych wymaga konwersji do operacji otwartej z powodu trudności w manewrach chirurgicznych, hemostazie, wykryciu lokalizacji guza i innych. [3] Wykazano, że enukleacja insulinoma metodą laparoskopową lub z użyciem robota jest możliwa do wykonania, zwłaszcza jeśli zmiana jest widoczna przed operacją w tomografii komputerowej lub EUS. [13][14] Liang M. i inni opisali przypadek enukleacji insulinoma u dziecka z wykorzystaniem robota Da Vinci. W przypadku dzieci, biorąc pod uwagę ich słabą tolerancję na uraz operacyjny i znieczulenie, rośnie zapotrzebowanie na szybszą i mniej traumatyczną procedurę chirurgiczną, dlatego też enukleacja robotowa jest uważana za dobrą strategię w przypadku insulinoma dziecięcego spełniającego wskazania operacyjne. [12] Mniej powszechną, aczkolwiek dostępną metodą jest ablacja prądem o częstotliwości radiowej za pomocą endoskopowej ultrasonografii (EUS-RFA). Skuteczność oceniono na 88,9%, zaś odsetek zdarzeń niepożądanych 6,7%. [15]

W przypadkach guzów złośliwych można rozważyć usunięcie zmiany razem z regionalnym układem chłonnym. Przerzuty do wątroby mogą być również usunięte lub leczone za pomocą embolizacji błony śluzowej, radioembolizacji (SIRT), ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA), ablacji mikrofalowej i krioablacji, zogniskowanych ultradźwięków o dużej intensywności (HIFU), lasera, brachyterapii i nieodwracalnej elektroporacji (IRE) w zależności od lokalnej dostępności. U pacjentów z nieresekcyjnymi złośliwymi insulinoma o niskim stopniu zaawansowania z przerzutami, długo działający analog somatostatyny Lanreotide Autogel jest zatwierdzoną terapią pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza, a czasami za pomocą tego leku uzyskuje się kontrolę hipoglikemii. Jeśli jest to wskazane, radioterapia z użyciem receptorów peptydowych (PRRT) z użyciem radioznakowanych analogów somatostatyny lub Everolimusu może być stosowana w celu kontroli guza, objawów i biochemii. [1] Terapie cytotoksyczne, takie jak 5-FU lub temozolomid, mogą być możliwościami u pacjentów z zaawansowanym pNET jako terapia paliatywna. [2] Istnieją doniesienia o nowatorskich terapiach przeciw guzom neuroendokrynnym z wykorzystaniem związanego z insulinoma neuroendokrynnego czynnika transkrypcyjnym (INSM1). Ostatnie badania wykazały, że ukierunkowanie szlaków sygnałowych związanych z INSM1 w kontekście ekspresji INSM jest skuteczne. Co więcej, fuzja specyficznego promotora INSM1 z genami samobójczymi lub reporterowymi ukierunkowanymi na guzy NEN mogłaby być

nowatorskim podejściem do pośredniczenia promotora INSM1 w bezpośrednim rozpoznawaniu lub hamowaniu guzów NE. [16][17]

ROKOWANIE:

Zdecydowana większość, bo około 95% insulinoma ma charakter łagodny, a 10-letnie przeżycie po operacji wynosi 88%. Nawroty występują w około 3-5,4% przypadków. Chorzy, którzy przeżyli insulinoma powinni być poddani obserwacji w odstępie 3,6,12 miesięcy po operacji, a następnie corocznie, zwłaszcza chorzy z nowotworem złośliwym lub guzami związanymi z MEN1. Badania kontrolne powinny obejmować pomiar stężenia glukozy na czczo, insuliny, peptydu C, proinsuliny oraz badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. [3] Guzy łagodne i złośliwe są trudne do zróżnicowania i często rozpoznanie nowotworu złośliwego stawia się na podstawie obecności choroby przerzutowej w wątrobie i/lub węzłach chłonnych. Guz złośliwy podobnie jak rozpoznanie zespołu MEN1 jest niekorzystne rokowniczo. Wyraźnie skraca 10-letnie przeżycie oraz zwiększa częstotliwość nawrotów do nawet 21%. [2] Pacjenci z insulinoma bez MEN1 powinni mieć kontrolę w okresie od 3 do 6 miesięcy po resekcji. Pacjenci z mnogimi insulinoma lub MEN1 powinni być obserwowani co roku, nawet jeśli po resekcji są wyleczeni. [2]

WNIOSKI:

Insulinoma jest stosunkowo rzadko występującym nowotworem w populacji ogólnej. Niemniej objawy mogą być niespecyficzne, a choroba może być trudna do rozpoznania. Celem postawienia diagnozy należy posługiwać się szeregiem różnych narzędzi, w tym bardzo nowoczesnych. W leczeniu powinno się dążyć do radykalnego i całkowitego wyleczenia z zastosowaniem najkorzystniejszej dla pacjenta metody. Należy dążyć do udoskonalania metod diagnostycznych i prowadzić dalsze badania w kierunku najskuteczniejszych metod leczenia. Pacjenci i ich bliscy powinni być edukowani na temat choroby oraz powinni odbywać regularne wizyty kontrolne u specjalistów endokrynologów w celu oceny i leczenia insulinoma.

REFERENCES:

1. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; October 25, 2020.
2. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 24, 2022.
3. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. J BUON. 2020;25(3):1302-1314.
4. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 23, 2022.

5. Cigrovski Berkovic M, Ulamec M, Marinovic S, et al. Malignant insulinoma: Can we predict the long-term outcomes?. *World J Clin Cases*. 2022;10(16):5124-5132. doi:10.12998/wjcc.v10.i16.5124
6. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206099. doi:10.1371/journal.pone.0206099
7. Zhao K, Patel N, Kulkarni K, et al Essentials of Insulinoma Localization with Selective Arterial Calcium Stimulation and Hepatic Venous Sampling. *J Clin Med*. 2020;9(10):3091. doi:10.3390/jcm9103091
8. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224928. doi:10.1371/journal.pone.0224928
9. Christ E, Antwi K, Fani M, et al. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(4):R79-R92. doi:10.1530/ERC-19-0476
10. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1059. doi:10.3390/diagnostics10121059
11. Belotto M, Crouzillard BDNS, Araujo KO, et al. PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: SURGICAL RESECTION. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(1):e1428. doi:10.1590/0102-672020180001e1428
12. Liang M, Jiang J, Dai H, et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. *BMC Surg*. 2018;18(1):44. Published 2018 Jun 19. doi:10.1186/s12893-018-0376-5
13. Ore AS, Barrows CE, Solis-Velasco M, et al. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg*. 2017;3:151. doi:10.21037/jovs.2017.08.15
14. El Sayed G, Frim L, Franklin J, et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211042171. doi:10.1177/17562848211042171
15. Fahmawi Y, Mehta A, Abdalhadi H, et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:30, doi:10.21037/tgh-20-84

16. Chen C, Notkins AL, Lan MS. Insulinoma-Associated-1: From Neuroendocrine Tumor Marker to Cancer Therapeutics. *Mol Cancer Res.* 2019;17(8):1597-1604. doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0286
17. Maleki Z, Nadella A, Nadella M, et al. INSM1, a Novel Biomarker for Detection of Neuroendocrine Neoplasms: Cytopathologists' View. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2172. doi:10.3390/diagnostics11122172