



บทความทบทวนผู้ป่วย
(Case review)

ความสำเร็จในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจาก มะเร็งตับด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดง

กัญชมา จ้าวสุวรรณ¹ ปิยนันท์ ชนโมตรี¹

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากก้อนเนื้ออกที่ไม่ใช่ Islet cell ซึ่งมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติและมักมีการพยากรณ์โรคที่แย่ สาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกิดจากก้อนเนื้อสร้าง insulin-like growth factor-II และการใช้น้ำตาลจากก้อนเนื้ออกโดยตรง มีวิธีการรักษาภาวะดังกล่าวหลายวิธี แต่อาจเห็นผลได้ไม่ดี แพทย์ผู้ให้การรักษาก็ได้รายงานความสำเร็จในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งตับตั้งแต่ครั้งแรกของการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อรักษามะเร็งตับ

คำสำคัญ: ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มะเร็งตับ การให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดง

ผู้นิพนธ์หลัก:

กัญชมา จ้าวสุวรรณ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

62 หมู่ 7 ถนนรังสิต-นครนายก นครนายก 26120

อีเมลล์: dream.kanchana@gmail.com

Hypoglycaemia disappeared after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma

Kanchana Ngaosuwan¹, Piyanant Chonmitree¹

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Non-Islet Cell tumour hypoglycaemia associated with hepatocellular carcinoma is an infrequent finding in clinical practice and provides a worse prognosis. The causes of hypoglycaemia are tumour production of insulin-like growth factor II and tumour uptake of glucose. There are many treatment options to control hypoglycaemia and some are unsuccessful. We thereby report a case of hepatocellular carcinoma, in which hypoglycaemia was successfully controlled by a first episode of transarterial chemoembolization.

Keywords: hypoglycemia, hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization

Corresponding author:

Kanchana Ngaosuwan

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

62 Moo 7, Rangsit-Nakhon Nayok Rd., Nakhon Nayok, 26120

E-mail: dream.kanchana@gmail.com

■ บทนำ

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานพบได้ไม่บ่อยในทางเวชปฏิบัติและควรได้รับการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม สาเหตุหนึ่งของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานเกิดจากก้อนเนื้ออกที่ไม่ใช่ islet cell ซึ่งสามารถสร้าง insulin-like growth factor ชนิดที่ 2 ได้¹ ก้อนเนื้ออกดังกล่าวมีหลายชนิดรวมทั้งที่เป็นมะเร็งตับ

มะเร็งตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบีพบได้บ่อยในประเทศไทยซึ่งการรักษามะเร็งตับมีหลายวิธีขึ้นอยู่กับระยะของโรค และโรคร่วมอื่นของผู้ป่วย มะเร็งตับที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักมีขนาดใหญ่ อาจมีการกระจายไปที่อวัยวะอื่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักรุนแรงและเกิดขึ้นซ้ำได้บ่อย² ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการรักษาแบบใดที่ได้ผลดีที่สุดในการควบคุมภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ในรายงานนี้ขอนำเสนอกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากมะเร็งตับ สามารถหายจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้จากการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่มะเร็งตับ

■ รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี ก่อนหน้านั้นแข็งแรงดีมาตลอด มาตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งด้วยอาการวิงเวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ใจสั่น ก่อนเวลาอาหารเย็นเป็นเวลา 2-3 วัน และอาการต่างๆ หายไปเมื่อได้รับประทานอาหาร ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารข้ามคืนได้ 4.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วยมีอาการข้างต้นในเช้าวันที่เจาะเลือดและหายไปเมื่อได้ดื่มน้ำหวาน เมื่อตรวจเลือดเพิ่มเติมหลังจากทราบผลระดับน้ำตาลในเลือด พบว่าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลได้ 17.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับอินซูลิน 15.18 pmol/liter (36-162) และระดับ C-peptide 0.053 nmol/liter (0.187-1.893) แพทย์ได้รับไว้รักษาในโรงพยาบาลซึ่งต่อมาพบว่าผู้ป่วยมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำซ้ำๆ และต้องควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการให้สารละลายเด็กซ์โทรสทางหลอดเลือดดำตลอดเวลา

ผู้ป่วยทราบว่าตนเป็นพาหะเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบีจากการฝากครรภ์เมื่อ 20 ปีที่แล้ว และไม่เคยได้รับการรักษา

เนื่องจากสบายดีมาตลอด ไม่เคยเป็นดีซ่านหรือมีประวัติน้ำหนักลด จากการตรวจร่างกายพบว่าตับโต แข็ง และผิวไม่เรียบ โดยคลำตับได้ต่ำกว่าชายโครงข้างขวา 10 เซนติเมตร เมื่อตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบก้อนขนาด 15x10.2x12.8 เซนติเมตร ที่ตับกลีบขวาทั้งด้านหน้าและด้านหลัง โดยไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับภาวะตับแข็ง เมื่อตรวจด้วยการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดโดยอาศัยคอมพิวเตอร์ (triple-phase computerized tomography) พบว่าก้อนที่ตับติดสีได้ดีในระยะที่สีเข้าหลอดเลือดแดงและจางหายไปในระยะที่สีเข้าหลอดเลือดดำซึ่งเข้าได้กับมะเร็งตับ ดังรูปที่ 1 โดยลักษณะตับอ่อนและต่อมหมวกไตทั้งสองข้างเป็นปกติ จากผลการตรวจเลือดพบ HBsAg, Anti-HBcAg, และ Anti-HBeAg เป็นบวกทั้งหมด ในขณะที่ HBeAg เป็นลบ และจำนวนไวรัสตับอักเสบนชนิดบี เท่ากับ 96,400 IU/ml ระดับ alpha-fetoprotein เท่ากับ 10,411 IU/ml จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบี แล้วส่งต่อมารับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ

หลังจากได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่มะเร็งตับพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหายอย่างรวดเร็ว สามารถหยุดการให้สารละลายเด็กซ์โทรสทางหลอดเลือดดำได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาข้างต้น ตามตารางที่ 1 นอกจากนี้ ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อตัดสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากภาวะขาดฮอร์โมนคอร์ติซอล (adrenal insufficiency) ด้วยการฉีดฮอร์โมน corticotropin เพื่อวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดที่เวลา 30 และ 60 นาที พบว่าเท่ากับ 33 และ 36 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

หลังจากได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่มะเร็งตับในครั้งแรกไปแล้วเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยไม่มีอาการเนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอีกและระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งวัดที่ปลายนิ้วโดยตรวจเองที่บ้าน พบว่าปกติ นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งตับซ้ำอีกหลายครั้งร่วมกับการใช้ยาฆ่าเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบี Lamivudine



ก.

ข.

ค.

รูปที่ 1 แสดงการตรวจด้วยการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดโดยอาศัยคอมพิวเตอร์ (triple-phase computerized tomography) ก. ระยะเวลาก่อนฉีดสารทึบรังสี ข. ระยะเวลาที่บรังสีเข้าหลอดเลือดแดง ค. ระยะเวลาที่บรังสีเข้าหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลา ระดับน้ำตาลในเลือดปลายนิ้ว และอัตราการให้สารละลายเด็กซ์โทรสทางหลอดเลือดดำ ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งตับ

เวลา	ระดับน้ำตาลในเลือดปลายนิ้ว (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	5%D/N/2 (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง)
02.00	80	80
04.00	60	100
06.00	61	100
09.12 (เริ่มให้เคมีบำบัด)	67	100
10.00	108	100
14.00	182	100
18.00	170	100
22.00	181	100
02.00	147	100
06.00	122	ยุติการให้สารละลายน้ำตาล
10.00	191	

■ อภิปรายผล

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากก้อนเนื้ออกที่ไม่ใช่ islet cell พบได้ทั้งเนื้องอกธรรมดาและมะเร็ง โดยมักเป็นชนิด mesenchymal หรือ epithelial³ ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ อาศัยการวินิจฉัยจากภาพถ่ายรังสีโดยไม่จำเป็นต้องตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งอ้างตามแนวทางการวินิจฉัยตามมาตรฐานสากล^{4, 5} ยิ่งไปกว่านั้นการตรวจพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบียังช่วยยืนยันสาเหตุของมะเร็งตับว่าเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดบี

อาการของผู้ป่วยเกิดเนื่องจากการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติชนิด adrenergic ร่วมกับตรวจเลือดพบระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 55 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และอาการเหล่านั้นหายไปเมื่อได้รับการแก้ไขให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เข้าได้กับการวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ตามคำจำกัดความของ Whipple (Whipple's triads)⁶ ซึ่งการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานพบได้ไม่บ่อยและจำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม จาก

ผลการตรวจระดับอินซูลินและ C-peptide ในเลือดมีค่าต่ำมาก ถึงแม้ช่วงเวลาในการเจาะเลือดจะกระทำหลังจากทราบผลการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว การพบระดับอินซูลินและ C-peptide ที่ต่ำยังเป็นที่ยืนยันว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองของ islet cell ชนิดเบต้า (β -cell) ที่ปกติ เนื่องจากเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต่ำกว่าปกติ ร่างกายจะตอบสนองด้วยการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเพื่อป้องกันอันตรายอันเนื่องมาจากน้ำตาลในเลือดต่ำ⁷ ดังนั้น ในรายนี้แม้ระดับอินซูลินและ C-peptide ต่ำลงแล้วยังมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแสดงว่าสาเหตุของน้ำตาลในเลือดต่ำไม่ได้เกิดจากการมีระดับฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มสูงกว่าปกติ แต่เกิดจากกลไกอื่นคือ การเพิ่มขึ้นของ insulin-like growth factors⁶ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เราไม่สามารถวัดระดับ insulin-like growth factors ในเลือดหรือในก้อนมะเร็งได้ แต่การที่ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหายไปหลังจากการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งก็ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำว่าเกิดจากก้อนมะเร็งตับ

สาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งตับ คือ ภาวะขาดฮอร์โมนคอร์ติซอล (Adrenal insufficiency) จากการกระจายของมะเร็งตับไปที่ต่อมหมวกไตทั้งสองข้าง ซึ่งรายนี้ได้รับการตรวจด้วยการฉีดฮอร์โมน corticotropin เพื่อกระตุ้นการทำงานของต่อมหมวกไต พบว่ามีการตอบสนองได้ดี และจากภาพถ่ายรังสีส่วนตัดโดยอาศัยคอมพิวเตอร์ไม่พบมีก้อนที่ต่อมหมวกไต ดังนั้น ภาวะดังกล่าวจึงไม่ใช่สาเหตุของน้ำตาลในเลือดต่ำในรายนี้

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากก้อนเนื้อออกซิมะเร็งตับพบได้ไม่บ่อยทางเวชปฏิบัติ มีรายงานผู้ป่วยอยู่จำนวนหนึ่งเพื่อรายงานผลสำเร็จของการแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากมะเร็งตับ โดยแบ่งตามหลักการรักษาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การรักษาเพื่อมุ่งในการควบคุมก้อนมะเร็ง และการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำตามอาการ สำหรับการรักษามุ่งในการควบคุมก้อนมะเร็งเป็นหลัก โดยทั่วไปการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดจากโรคมะเร็งตับได้ แต่การผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มาด้วยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักทำได้ยาก เนื่องจากก้อนมักมีขนาดใหญ่และมีการพยากรณ์โรคที่เลว⁸ อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยในประเทศญี่ปุ่นที่สามารถรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากมะเร็งตับได้ด้วยวิธีการผ่าตัดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ออก⁹ โดยการศึกษาชิ้นนี้ไม่ได้รายงานถึงผลกระทบของผู้ป่วยหลังจากการผ่าตัดที่เหลือน้อย

ลงมากซึ่งอาจมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับล้มเหลวได้นอกจากนี้ ยังมีรายงานการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ การฉีดเอทานอลผ่านผิวหนังไปที่ก้อนมะเร็ง (Percutaneous ethanol injection) การให้เคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำทั่วร่างกาย (Systemic chemotherapy) หรือการรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy)¹⁰⁻¹² ซึ่งทั้งหมดเป็นการรักษาเพื่อมุ่งควบคุมก้อนมะเร็งเป็นหลัก ส่วนการรักษาตามอาการที่มีรายงาน ได้แก่ การให้ฮอร์โมนสเตียรอยด์ กลูคาγονและหรือ growth hormone^{13, 14} และบางรายงานมีการรักษาทั้งสองหลักการไปด้วยกัน^{15, 16} อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาเหล่านั้นประสบความสำเร็จในการควบคุมภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้เพียงบางรายเท่านั้น

กลไกที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบว่าเป็นจากก้อนเนื้อออกซิมะเร็งตับ insulin-like growth factor ชนิดที่ 2 ซึ่งออกฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนอินซูลิน^{1, 3, 17} ส่งผลให้กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมันมีการใช้น้ำตาลเพิ่มขึ้น การผลิตน้ำตาลจากตับลดลง นอกจากนี้ ยังพบว่าก้อนเนื้อออกเองก็มีการใช้น้ำตาลอย่างมากซึ่งมีหลักฐานยืนยันจากการตรวจด้วยวิธี 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography¹⁸ จากกลไกดังกล่าวจึงทำให้แพทย์ผู้ให้การรักษาเชื่อว่าการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยมุ่งเน้นการควบคุมก้อนมะเร็งน่าจะได้ผลกว่าการรักษาตามอาการ

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งตับ พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาครั้งแรก โดยผลดังกล่าวใกล้เคียงกับการตัดก้อนมะเร็งตับออกโดยตรง⁹ ซึ่งต่างกับรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมาที่ให้การรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อควบคุมก้อนมะเร็งต้องกระทำซ้ำมากกว่า 2-3 ครั้ง จึงจะแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้^{12, 15} ซึ่งผลสำเร็จดังกล่าวทางแพทย์ผู้ให้การรักษาเข้าใจว่าการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรงจะก่อให้เกิดผล 3 ประการ คือ ประการที่หนึ่งเป็นการลดการใช้ น้ำตาลที่กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ประการที่สองมีเพิ่มการสร้างน้ำตาลจากตับที่ปกติ ซึ่งสองประการแรกเป็นผลจากการลดการปลดปล่อยสาร insulin-like growth factor ชนิดที่ 2 จากก้อนมะเร็ง และประการที่สาม คือ การรักษาที่ทำให้ก้อนมะเร็งขาดเลือดซึ่งจะลดการใช้ น้ำตาลจากก้อนมะเร็งโดยตรงซึ่งผลทั้งสามประการนี้เกิดได้รวดเร็วเนื่องจากการรักษาดังกล่าวทำให้ก้อนมะเร็งขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน

■ สรุป

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นอาการนำที่พบบ่อยนักของโรคมะเร็งตับ การวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากมะเร็งตับ ต้องตรวจพบก้อนมะเร็งร่วมกับพบระดับอินซูลินและ C-peptide ในเลือดต่ำ ระดับ Insulin-like growth factor

ชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้น ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานเพื่อควบคุมภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากสาเหตุข้างต้น และผู้ป่วยมักมีการพยากรณ์โรคที่เลว ในรายงานผู้ป่วยนี้ได้เสนอความสำเร็จในการควบคุมภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำด้วยการให้เคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงไปที่ก้อนมะเร็งตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Hizuka N, Fukuda I, Takano K, et al. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* 1998 Apr;45(Suppl):S61-5.
2. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002 Sep-Oct;49(47):1315-9.
3. de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, et al. Non-islet cell tumour induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007 Dec;14(4):979-93.
4. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 Mar;53(3):1020-2.
6. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Mar;94(3):709-28.
7. Cryer PE. Hypoglycemia. 12 ed. Shlomo Melmed KSP, P. Reed Larsen and Henry M. Kronenberg, editor. Philadelphia: Elsevier; 2012.
8. Ndububa DA, Ojo OS, Adetiloye VA, et al. The incidence and characteristics of some paraneoplastic syndromes of hepatocellular carcinoma in Nigerian patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Dec;11(12):1401-4.
9. Kitazawa T, Nakamura S, Sano Y, et al. [Successful resection of giant hepatocellular carcinoma with hypoglycemic attack]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984 Dec;85(12):1591-6.
10. Kampitak T. Successful treatment of non-islet cell tumor hypoglycemia in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Oct;62(5):929-30.
11. Okushin K, Asaoka Y, Fukuda I, et al. IGF-II Producing Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: Metabolic Complications and a Foresight to Molecular Targeting Therapy to the IGF Signal. *Case Rep Gastroenterol* 2012 Sep;6(3):784-9.
12. Saigal S, Nandeesh HP, Malhotra V, et al. A case of hepatocellular carcinoma associated with troublesome hypoglycemia: management by cytoreduction using percutaneous ethanol injection. *Am J Gastroenterol* 1998 Aug;93(8):1380-1.
13. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998 Apr 15;82(8):1585-92.
14. Thipaporn T, Bubpha P, Varaphon V. Hepatocellular carcinoma with persistent hypoglycemia: successful treatment with corticosteroid and frequent high carbohydrate intake. *J Med Assoc Thai* 2005 Dec;88(12):1941-6.
15. Hunter SJ, Daughaday WH, Callender ME, et al. A case of hepatoma associated with hypoglycaemia and overproduction of IGF-II (E-21): beneficial effects of treatment with growth hormone and intrahepatic adriamycin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Sep;41(3):397-401; discussion 2.

16. Tietge UJ, Schoff C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998 Jun;93(6):997-1000.
17. Lau CI, Wang HC, Hsu WC. Hypoglycemic encephalopathy as the initial presentation of hepatic tumor: a case report. *Neurologist* 2010 May;16(3):206-7.
18. Sorlini M, Benini F, Cravarezza P, et al. Hypoglycemia, an atypical early sign of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2010 Sep;41(3):209-11.

