

위장관 간질종양에 의해 재발하는 저혈당 1예

고선희 · 김석환 · 맹일호 · 김군순 · 장이선 · 김혜수 · 이종민 · 박석영 · 강상범

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor with Recurrent Hypoglycemia

Sun Hee Ko, Seok Hwan Kim, Il Ho Maeng, Koon Soon Kim, Yi Sun Jang, Hye Soo Kim, Jong Min Lee,
Suk Young Park, Sang Bum Kang

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Non-islet cell tumor induced hypoglycemia (NICTH) is attributable to overproduction of insulin-like growth factor-II (IGF-II) by solid tumors, and these tumors usually originate from mesenchymal or epithelial cells. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a rare mesenchymal tumor and most commonly found in the gastrointestinal tract. It usually expresses the CD117 (stem cell factor receptor, c-kit) detected by immunohistochemistry. Hypoglycemia associated with GIST is very rare and this has not yet been reported in Korea. A 72-year-old man was hospitalized due to frequent episodes of confusion. It was observed that non-hyperinsulinemic hypoglycemia, an elevated serum IGF-II level and a huge liver mass. The histology of liver mass showed c-kit (CD117) positivity, which was consistent with GIST, but it was surgically unresectable. He was treated with imatinib mesylate. Although he received palliative treatment, he still experienced intermittent fasting hypoglycemia. After 2 months, the serum IGF-II level was even higher than before. We changed imatinib mesylate to sunitinib malate and performed radiotherapy on the liver mass. Although the change of the liver mass was not significant, he did not suffer from hypoglycemia for three months afterwards. (*Endocrinol Metab* 25:125-130, 2010)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor (GIST), Insulin-like growth factor-II (IGF-II), Non-islet cell tumor induced hypoglycemia (NICTH)

서론

저혈당은 흔히 접할 수 있는 내과적 응급질환으로 대부분 당뇨병 환자에서 인슐린이나 경구혈당강하제 치료의 합병증으로 발생한다. 그러나 저혈당이 종양의 첫 증상으로 나타나기도 한다. 이는 드문 신생물발립증후군(paraneoplastic syndrome)이다[1]. 비섬세포종양에 의한 저혈당(non-islet cell tumor induced hypoglycemia, NICTH)은 주로 간엽조직이나 상피세포 기원의 고형종양에서 인슐린양성장인자-II (insulin-like growth factor, IGF-II)를 과다 생성하여 발생하는 것으로, 반복적인 공복 저혈당을 특징으로 한다[2]. 위장관 간질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 위장관의 가장 흔한 간엽세포 종양으로 위장관의 Cajal 세포에서 기원한다. 2003년 Beckers 등[3]은 위장관 간질종양에서 생성된 'big'-IGF-II에

의해 저혈당이 발생한 환자를 처음으로 보고하였다. 위장관 간질종양에 의한 저혈당은 매우 드물어서 국내에는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 공복 시 반복되는 신경당결핍증상으로 내원하여 간의 위장관 간질종양에 의해 IGF-II가 상승되었고, 수술적 제거가 불가능하여 고식적 화학요법과 방사선 치료를 시행한 후, 보존적 치료 없이 3개월간 저혈당이 없었던 비섬세포종양에 의한 저혈당 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○곤, 남자 72세

주소: 이상 행동, 의식 혼돈

현병력: 내원 1개월 전부터 전신 허약감, 불면증이 있던 중, 3일 전부터 아침마다 벽을 두드리는 이상 행동과 의식 혼돈이 관찰되어 응급실로 내원하였다.

과거력: 2년 전부터 항고혈압 약을 복용하고 있었고, 내원 6개월 전 호흡곤란을 동반한 가슴통증으로 본원에서 좌전하행지에 협착

Received: 8 September 2009, Accepted: 26 October 2009

Corresponding author: Koon Soon Kim

Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 520-2 Daeheung-dong, Jung-gu, Daejeon 301-804, Korea

Tel: +82.42-220-9305, Fax: +82.42-252-6807, E-mail: kunsunkim@catholic.ac.kr

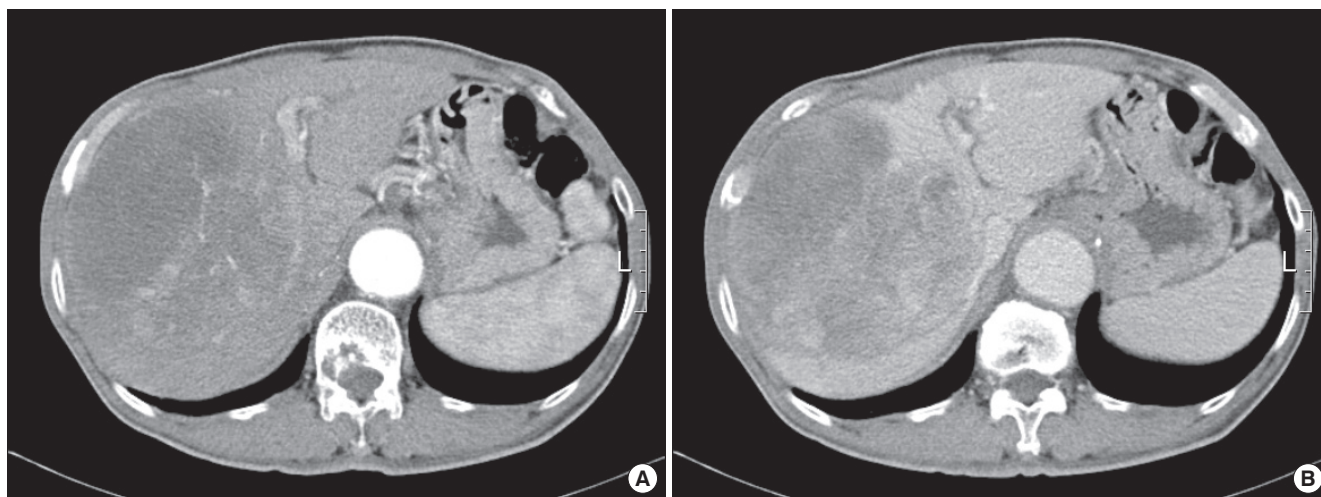


Fig. 1. Early-enhanced (A), delayed-enhanced (B) computerized tomographic images of the abdomen. A huge mass lesion is noted in the liver.

이 관찰되어 관상동맥풍선화장술을 시행 받았다. 이 당시 가슴통증의 감별진단을 위해 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 우연히 간 종괴가 발견되었고 복부 전산화단층촬영에서 비전형적인 혈관종으로 진단되어 이에 대하여 주의 깊은 경과 관찰을 하기로 하였다. 이 당시 공복혈당은 89 mg/dL이었고, 입원 기간에 저혈당증은 없었다.

사회력: 특이 사항은 없었다.

신체 진찰 소견: 내원 당시 신장 158.3 cm, 체중 52 kg, 혈압 180/120 mmHg, 맥박수 118회/분, 호흡수 25회/분, 체온은 36.3°C이었다. 환자의 의식은 혼돈된 양상이었고 흉부 청진상 빈맥은 있었으나 심잡음은 들리지 않았고 호흡음은 정상이었으나, 복부 촉진에서 경한 간종대가 관찰되었다. 그 이외의 이상소견은 없었다.

일반 검사소견: 말초혈액검사에서 혈색소 13 g/dL, 백혈구 6,600/mm³, 혈소판 439,000/mm³이었고, 생화학 검사는 혈당 26 mg/dL, 혈중요소질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.54 mg/dL, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 3.5 mEq/L, 염소 103 mEq/L, 총 단백질 6.2 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 29/23 IU/L, 프로트롬빈시간 11.7초(INR 1.03)였고, 소변 검사는 정상이었다. 간염바이러스 표지자 검사에서 HBsAg 음성, HBsAb 양성, Anti HCV는 음성이고, 알파태아단백(AFP)은 3 ng/mL (0-20)이었다.

내분비 검사소견: 저혈당 당시 성장호르몬 1.1 ng/mL (0.03-0.42)였고, 인슐린 0.2 μ U/mL (3.0-35.0), C-펩티드 0.33 ng/mL (0.8-4), 인슐린양성장인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) < 25 ng/mL (55-255), 인슐린과 혈당치의 비가 0.01로 감소되어 있었고 인슐린양성장인자결합단백-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 1,189 ng/mL (1,084-3,575)로 정상범위였다. 반면에 IGF-II 1,864 ng/mL (51세 이상 61세 미만에서 참고범위: 414-1,248), IGF-II와 IGF-I의 비가 74.56 이상으로 증가되어 있었다. 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 114.5 pg/mL (6-56.7), 코

르티솔 25.71 μ g/dL (6.2-19.4 μ g/dL)이었으며, 급속 부신피질자극검사에서 코르티솔 분비반응은 정상이었다(기저 코르티솔 8 μ g/dL, 30분 후 18.02 μ g/dL, 60분 후 22.09 μ g/dL).

방사선학적 소견: 추적 관찰한 복부 전산화단층촬영에서 간의 오른쪽 엽의 대부분을 차지하는 내부가 불균질한 종괴들이 발견되었으며, 7개월 전보다 크기가 증가한 상태였다(Fig. 1). 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)에서 간 종괴의 일부에만 정도의 FDG 섭취 증가(SUV 3.73/2.16)가 있었으나 의미는 없었다. 환자의 증상을 감별하기 위하여 시행한 뇌 자기공명영상에서 병적인 결과는 관찰되지 않았다.

조직학적 소견: 초음파 유도 하에 시행한 간 조직 검사에서 종양은 혼합성 방추세포(myxoid spindle cell)로 구성되어 있었고 유사분열은 10 고배율 시야(high power field: HPF)에서 16개가 관찰되었다. 면역조직화학염색검사에서 c-kit, CD34에 양성(Fig. 2), S-100, desmin, CD56, CK에는 음성반응을 보였다.

치료 및 경과: 응급실에 내원하여 50% 포도당 주사를 정주하였고 곧바로 의식 혼돈이 소실되었으나 공복 시 심한 저혈당이 반복되어 포도당을 지속적으로 점적 주사하였다. 복부 전산화단층촬영에서 간 종괴가 커진 것을 확인하고 조직검사를 시행하여 고위험군의 위장관간질 종양을 진단하였다. 위장관 간질종양에 대한 고식적 화학요법으로 imatinib mesylate 200 mg/일 복용과 저혈당 예방을 위하여 잦은 탄수화물 섭취와 텍사메타손 1 mg/일 복용을 시작하였다. 이 후, 저혈당의 빈도가 줄어들어서 저혈당으로 인한 의식소실 때 글루카곤 근육주사를 교육받고 퇴원하였다. 그러나, 퇴원 2개월째 imatinib mesylate 치료 중에도 저혈당의 빈도가 증가하여 복부 전산화단층촬영과 저혈당 발생 시 IGF-II를 추적검사를 하였다. 그 결과, 종양의 크기는 거의 변화가 없었으나 IGF-II가 2,094 ng/mL (51세 이상 61세 미만에서 참고범위: 141-1,248)로 진단 시보다 증가되

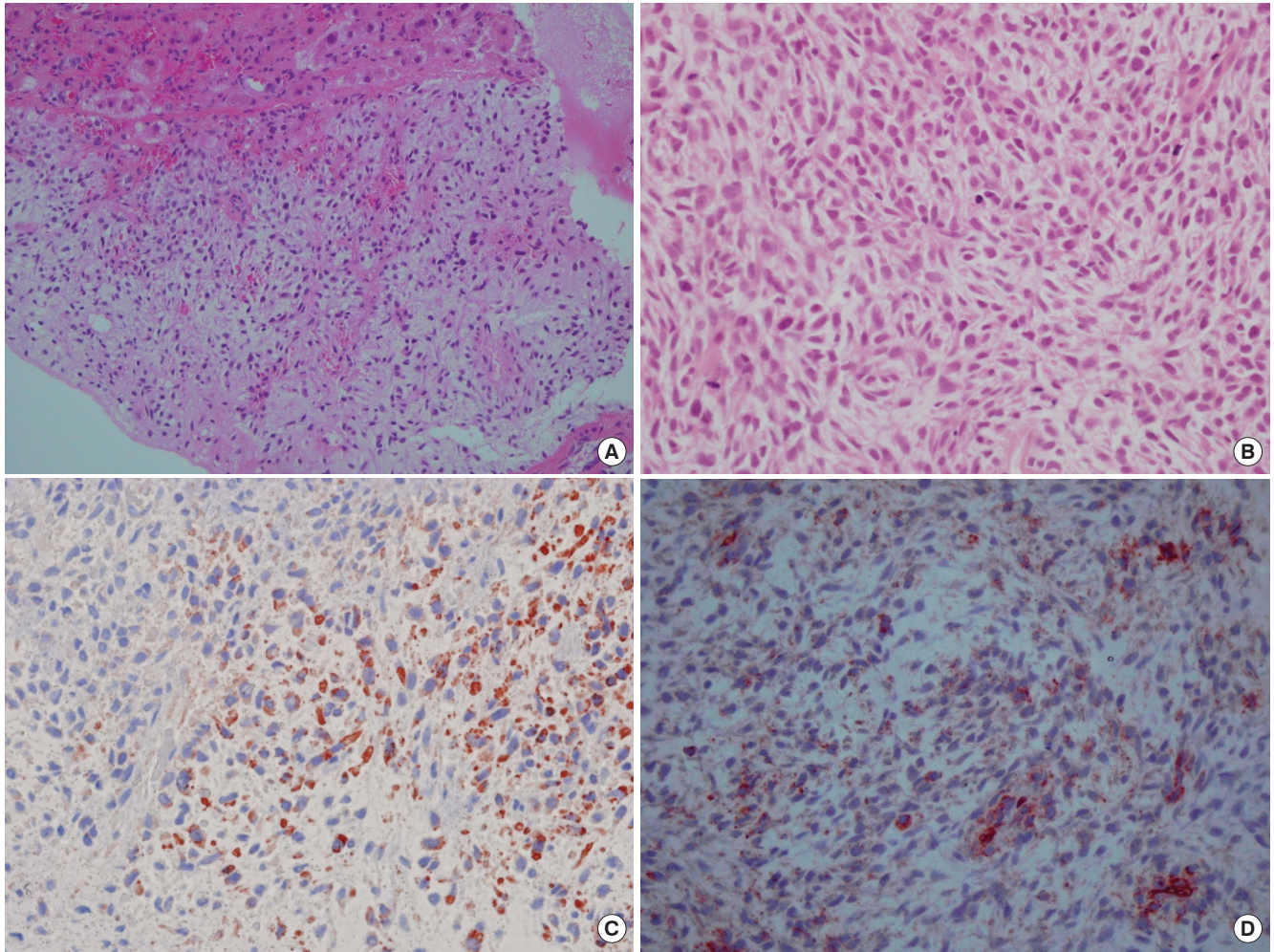


Fig. 2. A. Pathologic finding of liver mass is composed of spindle-shaped tumor cells (H&E stain, $\times 100$). B. Some mitoses were identified. The mitotic count was up to 16/10 high power field (H&E stain, $\times 400$). C. C-kit immunohistochemical stain was positive. D. CD34 immunohistochemical stain was positive.

Table 1. Hormonal tests performed during the first and second visits

	At diagnosis	After 2 months	Nomral range
Glucose (mg/dL)	26	42	70-110
Insulin (μ U/mL)	< 0.2	0.768	3.0-35.0
C-peptide (ng/mL)	0.033	0.998	0.8-4.0
IGFBP-3 (ng/mL)	1,189	(-)	1,084-3,575
IGF-I (ng/mL)	< 25	< 25	55-255
IGF-II (ng/mL)	1,864	2,094	414-1,248
IGF-II/IGF-I	> 75	> 84	-

IGF BP, Insulin like growth factor binding protein.

었다(Table 1). Imatinib mesylate에 저항성이 있는 것으로 판단하여 sunitinib malate로 치료를 변경하였고 간 종괴에 고식적 방사선 치료(palliative radiotherapy: 2,400 cGy/8 fx)를 시행하였다. 이후 하루 포도당 요구량이 400 g/일에서 100 g/일 이하로 점점 감소하였고, 규칙적인 식사와 간식 섭취로 저혈당이 발생하지 않았다. 외

래에서 퇴원 후, 환자는 3개월간 저혈당증을 호소하지 않았으나 수족중후군과 심부전이 발생하여 sunitinib malate 복용을 중단하였다. 3개월 후, 환자는 반복되는 저혈당증을 주소로 다시 내원하였고 포도당 정주 등의 보전적 치료를 하였으나 저혈당이 호전되지 않았고 카테터 감염에 의한 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

저혈당은 임상에서 흔히 접할 수 있는 질환으로 휘플 삼증후(Whipple's triad)의 임상증상을 보인다. 삼증후는 저혈당의 증상이 있으면서 혈중 포도당 농도가 45 mg/dL 미만이고 포도당 주입 후 저혈당 증상이 소멸되는 경우를 말한다. 저혈당은 임상 증상이지 진단명이 아니기 때문에 반드시 그 원인이 규명되어야 한다[4]. 공복 저혈당의 경우에는 약물, 중증 질환(패혈증, 간부전, 신부전 등), 길항호르몬의 이상, 비섬세포종양, 또는 내인성 과다 인슐린혈증을 일

으킬 수 있는 질환(인슐린종, 자가면역 인슐린 증후군 등)에 의한 것 인지 감별진단하여야 한다.

비섬세포종양에 의한 저혈당은 인구 백만 명당 4명 정도의 발병률을 보이는 인슐린종에 의한 저혈당 발생의 약 25%에 해당하는 상대적으로 드문 증후군으로[1,5] 모든 연령에서 발생할 수 있지만 주로 40-70세에 보고되고 있다. 비섬세포종양은 섬유육종, 평활근육종, 횡문근육종, 위장관 간질종양 등과 같은 간엽세포 또는 간암, 위암 등과 같은 상피세포에서 기원하고 진단 당시에 대부분 종괴의 크기가 크거나 병이 진행된 상태에서 발견된다[6].

위장관 간질종양은 위장관의 가장 흔한 간엽 세포 종양으로 순수한 평활근 또는 신경성 분화를 보이지 않는 Cajal 간질세포에서 기원하는 kit (CD117, stem cell factor receptor) 양성 비상피성 종양이다[7]. 위장관에서 발생하는 신생물의 약 2%를 차지하며 위와 소장에서 대부분 발생하나 매우 드물게 그물막, 창자사이막, 복막뒤 공간, 쓸개, 자궁, 그리고 간에서 발생하기도 한다[7,8]. 위장관 간질종양은 조직검사에서 방추형세포 또는 상피양세포가 관찰되고 면역조직화학염색에서 c-kit, CD 34가 각각 90% 이상, 60-70%에서 양성으로 나타나며 유사분열 수와 종양의 크기에 따라 재발이나 전이에 대한 위험도가 분류된다[7]. 그 중, 크기가 5 cm 이상이면 유사분열 수가 50 HPF에서 5개 이상인 경우, 유사분열 수에 관계없이 크기가 10 cm 이상인 경우, 크기에 관계없이 유사분열 수가 10개 이상인 경우를 가장 악성도가 높은 고위험군으로 분류한다. 위장관 간질종양에 의한 저혈당은 매우 드문 경우로 국내에는 아직 보고된 바가 없으며, 외국에서 10개의 증례를 확인할 수 있었다[3,9-15].

본 증례는 내원 당시 간 종괴에 의한 통증이나 복부 불편감이 없이 반복적인 신경당결핍증상으로 내원하여 혈중 포도당 농도 26 mg/dL로 측정되었고 포도당 정주 후 증상이 사라져 휘발 삼중후가 증명되었다. 간 종괴는 면역조직화학염색에서 c-kit과 CD34 양성, 유사분열이 10 HPF에서 16개 이상, 종괴가 5 cm 이상으로 증가되어 있어 고위험군 위장관 간질종양으로 진단되었다. 환자에서 저혈당을 일으킬 만한 약물 복용력, 음주력, 가족력, 그리고 중증 질환의 증거는 없었다. 저혈당 시 시행한 내분비검사에서 인슐린과 C-펩티드의 수치가 낮아 인슐린종과 같이 인슐린을 과분비하는 질환에 의한 저혈당이 아님을 알 수 있었고, 길항호르몬의 이상은 발견되지 않았다. 또한, 간 종괴의 크기가 컸음에도 불구하고, 간 기능과 간 합성 기능검사에서 정상이었으며 PET-CT에서 간 종괴에 FDG 섭취가 국소적으로 경하게 증가되어 있어서 간에 의한 당 생성의 감소, 또는 종양조직에 의한 당 소모의 증가가 저혈당을 유발했을 가능성은 매우 적었다. 저자들은 본 증례에서 간 종괴가 7개월 전에 비해 증가하였고 저혈당을 일으킬 다른 질환이 없어 위장관 간질종양에 의한 저혈당을 의심하였다.

비섬세포종양에 의한 저혈당은 인슐린 및 C-펩티드가 낮고, IGF-I이 증가되지 않으면서 IGF-II 또는 고분자량의 IGF-II ('big'-IGF-II)가

증가된 것이 확인되면 진단할 수 있다. 이와 더불어 IGF-II와 IGF-I의 비가 10 이상으로 되는 것은 비섬세포종양에 의한 저혈당을 진단할 수 있는 매우 특징적인 소견이다[1]. 비섬세포종양에 의한 저혈당의 기전은 종양에서 과다 생성된 IGF-II 또는 'big'-IGF-II의 인슐린양 작용에 의한 것으로 설명되고 있다. 1988년 Daughaday 등[16]은 비섬세포종양에서 IGF-II mRNA를 표현하고 혈청 IGF-II가 증가되어 있으며, 혈청 IGF-II가 높지 않더라도 'big'-IGF-II의 비율이 증가되어 있다고 보고하였다. IGF-I과 IGF-II는 인슐린과 구조적으로 비슷하여 인슐린 또는 IGF 수용체에 결합하여 인슐린과 같은 역할을 한다. IGFs의 혈당 강하 효과는 인슐린의 10%에 해당하고 혈당농도는 인슐린 농도의 1,000배 이상이다. 하지만, IGFs에 의해 저혈당이 발생하지 않은 것은 인슐린이 자유형의 형태로 존재하는 데 비해 IGFs의 99%가 운반 단백질과 결합되어 있고 약 1%만이 자유형으로 존재하기 때문이다[17]. IGFs의 70-80%는 IGFBP-3와 산불안정아단위(acid-labile subunit, ALS)와 결합하여 150 kDa의 삼중복합체(ternary complex)를 형성하고, 20-25%는 ALS없이 IGFBP-3와 결합하여 40-50 kDa의 이중복합체를 형성한다. 삼중복합체는 분자량이 커서 순환기내에 존재하게 되어 조직의 인슐린 또는 IGF 수용체와 결합하지 못하게 된다[1,2]. 'Big'-IGF-II는 종양세포의 부적절한 처리과정으로 인하여 Pro IGF-II에서 E-영역(domain)을 잘라내지 못한 75 kDa의 고분자량의 IGF-II이다. 'Big'-IGF-II는 IGFBP-3와 결합하여 이중결합체를 형성하나 ALS와 결합능력의 결핍으로 삼중복합체를 형성하지 못한다. 이렇게 만들어진 이중복합체는 분자량이 작아서 모세혈관을 쉽게 빠져나갈 수 있어 조직에서 인슐린양성장인자의 생체 이용률을 증가시킨다. 그 결과 근육과 지방조직에서 포도당 섭취를 증가시키고 간의 포도당 신생과 지방 분해를 억제시켜 저혈당을 유발한다. 또한, 증가된 'big'-IGF-II는 음성 되먹이기 기전으로 뇌하수체의 성장 호르몬 분비를 억제하여 간에서 IGF-I, IGFBP-3, ALS를 감소시키고 삼중복합체 형성이 저하되어 유리 IGF-II가 더욱 증가하게 된다[1,2,16].

본 증례에서 인슐린 및 C-펩티드와 IGF-I이 낮고 IGF-II와 IGF-I의 비가 높게 측정되어 비섬세포종양에 의한 저혈당을 진단할 수 있었고 IGF-II가 증가되어 있어 'big'-IGF-II는 따로 측정하지 않았다. 앞에서 언급한 10개의 증례 중 8개의 증례에서 저혈당 발생의 원인이 종양에서 과다 생성된 IGF-II [9,10] 또는 'big'-IGF-II [3,11-13]에 의한 것이었고, 진단 또는 재발 당시 종양의 크기가 크거나 병이 진행된 상태였다. 비섬세포종양에 의한 저혈당의 치료는 우선적으로 포도당 정맥주사를 시행한다. 그 외, 글루카곤, 스테로이드, 성장호르몬을 사용할 수 있다. 스테로이드는 'big'-IGF-II의 억제와 IGFBP-3와 ALS의 증가를 유발하고, 성장호르몬은 종양에 의해 억제된 성장호르몬-IGF 축의 회복과 IGF-II의 활성을 감소시킨다. 하지만 궁극적인 치료는 'big'-IGF-II를 분비하는 종양을 제거하는 것이다. 저자들은 4개의 증례에서 종양을 제거한 후, 저혈당이 호전되었거나 'big'-IGF-II가 감소된 것을 확인할 수 있었다[3,9,13,15]. 그러나 대부분의 경우

종괴가 크고 병이 진행되어 있어 수술적 제거가 어렵다. 위장관 간질 종양에서 수술적 치료가 어려운 경우, tyrosine kinase inhibitor인 imatinib mesylate를 우선적으로 사용할 수 있고 치료 효과가 미미하기는 하지만 항암화학요법 또는 방사선 치료를 시도할 수 있다[17]. 최근에는 imatinib mesylate에 저항성을 보이거나 질병이 진행된 경우 다중 표적치료제인 sunitinib malate가 사용되고 있다[18]. GIST에 대한 표적 치료의 반응은 1) 임상 증상의 호전, 2) CT scan상의 반응(종양의 밀도와 종양내 혈관수의 감소)과 HU의 감소, 그리고 3) PET scan에서의 FDG 섭취의 감소를 종합하여 판단한다[19]. 그러나, CT scan은 단기 추적 검사에서 CT의 역할이 보고된 바가 없고 종양 크기의 변화에 상당한 시간이 걸릴 수 있으며 반응이 있어도 크기의 변화가 뚜렷하지 않아 반응을 과소평가 할 수 있고, PET scan은 약 20%가 음성으로 나타날 수 있어 반응 평가에 제한이 있다[20].

본 증례는 종양의 크기가 비교적 짧은 시간에 상당히 커졌음에도 불구하고 복부 불편감이나 통증이 없었고, 오직 저혈당증의 발현으로 고위험군 위장관 간질종양으로 진단하게 되었으며, 다른 원인이 배제되어 종양에 의한 IGF-II의 증가가 저혈당의 원인임을 알 수 있었다. 환자가 고령이고 종양의 크기가 커서 수술적 제거가 어렵고 수술에 대한 위험성이 높아 imatinib mesylate와 텍사메타손을 투여하였다. 2개월 후 복부 전산화단층촬영에서 종양의 변화는 뚜렷하지 않았지만, 저혈당증의 빈도가 증가하여 치료에 반응하지 않는 것으로 판단하였고, 악화된 저혈당이 진단 시 보다 높아진 IGF-II에 의한 것임을 확인하였다. Rikhsaf 등[11]도 병의 진행에 따라 'big'-IGF-II가 증가된 증례를 보고하였다. 2차 치료에서 sunitinib malate의 복용은 수족증후군으로 예정된 기간을 채우지 못하였으나 방사선 치료를 완료한 후 특별한 치료 없이 약 3개월간 저혈당이 발생하지 않아서 방사선 치료에 반응한 것으로 여겨진다.

저자들이 본 증례에서 저혈당이 회복된 후 IGF-II의 감소를 확인하지 못한 제한이 있으나, 비섬세포종양에 의한 저혈당에 대한 치료의 반응을 평가하는 데 IGF-II 또는 'big-IGF-II'가 유용하게 사용될 것으로 여겨진다. 즉, Pink 등[9]의 증례에서 imatinib mesylate 치료에 반응을 보인 후 IGF-II가 감소하였고, 본 증례와 Rikhsaf 등[11]의 증례에서 imatinib mesylate 치료 중, 병이 악화될 때 IGF-II가 증가되었다. 특히, IGF-II를 과다 생성하는 위장관 간질종양에서 표적치료에 대한 방사선적 반응이 뚜렷하지 않을 때 저혈당증의 호전 또는 악화 이외에 IGF-II에 대한 추적검사가 치료 반응평가에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

당뇨병이 없으면서 반복적으로 공복 시 저혈당증이 발생하는 것은 드문 경우로 비섬세포종양에 의한 저혈당을 감별해야 한다. 위장관 간질종양에서 분비한 IGF-II에 의해 저혈당이 발생한 증례는 매

우 드물고 국내에는 보고된 바가 없다. 본 증례는 공복 시 반복되는 신경당결핍증상을 주소로 내원한 72세 남자환자에서 간 종괴가 발견되었고 GIST로 진단되었으며 저혈당 시 인슐린, C-펩티드 및 IGF-I의 감소와 IGF-II의 증가가 확인되었다. 이에 저자들은 위장관 간질종양에 의한 저혈당을 진단할 수 있었고 imatinib mesylate 복용에도 불구하고 저혈당증이 반복된 원인이 병의 진행에 따른 IGF-II의 증가임을 확인하였으며 sunitinib malate 복용과 종괴에 대한 방사선 치료 후 위장관 간질종양의 크기는 크게 변함이 없었으나 3개월간 저혈당이 발생하지 않은 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Marks V, Teale JD: Tumours producing hypoglycaemia. *Diabetes Metab Rev* 7:79-91, 1991
2. de Groot JW, Rikhsaf B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WT: Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 14:979-993, 2007
3. Beckers MM, Slee PH, van Doorn J: Hypoglycaemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:402-404, 2003
4. Lee KW: Hypoglycemia. *J Korean Soc Endocrinol* 8:231-240, 1993
5. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ: Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 66:711-719, 1991
6. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 54:3-24, 2003
7. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-465, 2002
8. Luo XL, Liu D, Yang JJ, Zheng MW, Zhang J, Zhou XD: Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver: a case report. *World J Gastroenterol* 15: 3704-3707, 2009
9. Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Knipp H, Vanhoefer U, Reichardt P: Severe hypoglycemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. *J Clin Oncol* 23:6809-6811, 2005
10. Davda R, Seddon BM: Mechanisms and management of non-islet cell tumour hypoglycaemia in gastrointestinal stromal tumour: case report and a review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19:265-268, 2007
11. Rikhsaf B, Van Den Berg G, Van Der Graaf WT: Non-islet cell tumour hypoglycaemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Acta Oncol* 44:764-766, 2005
12. Hamberg P, de Jong FA, Boonstra JG, van Doorn J, Verweij J, Sleijfer S: Non-islet-cell tumor induced hypoglycemia in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor possibly worsened by imatinib. *J Clin Oncol* 24:E30-E31, 2006
13. Escobar GA, Robinson WA, Nydam TL, Heiple DC, Weiss GJ, Buckley L, Gonzalez R, McCarter MD: Severe paraneoplastic hypoglycemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumor with an exon 9 mutation: a

- case report. *BMC Cancer* 7:13, 2007
14. Singh R, Grey A, Miller M, Gresnigt MG, Hoogerbrugge CM, van Doorn J: Non-hyperinsulinemic hypoglycemia in a patient with a gastrointestinal stromal tumor. *Eur J Intern Med* 17:127-129, 2006
 15. Guiteau J, Fanucchi M, Folpe A, Staley CA 3rd, Kooby DA: Hypoglycemia in the setting of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg* 72:1225-1230, 2006
 16. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 319:1434-1440, 1988
 17. Firth SM, Baxter RC: Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 23:824-854, 2002
 18. Blay JY, Reichardt P: Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther* 9:831-838, 2009
 19. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists: Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 16:566-578, 2005
 20. Yoo IR: The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gastrointestinal stromal tumors *Nucl Med Mol Imaging* 42:S46-S51, 2008