

อินซูลินโนมา

Insulinoma

สมจิต ไชยมหาพฤกษ์ พ.บ.*

บทนำ

Insulinoma เป็น pancreatic functioning islet cell tumor ซึ่งเป็นเนื้องอกที่พบน้อย พบได้ประมาณ 1:250,000 ประชากรต่อปี⁽¹⁾ และ ประมาณ 1-2:1,000,000 ประชากรต่อปี⁽²⁾ พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (3:2) หรือ ร้อยละ 60 พบในผู้หญิง⁽³⁾ พบในทุกอายุมากที่สุด ในช่วง อายุ 40-60 ปี⁽²⁾ ร้อยละ 99 พบได้ทั้งในตัว ตับอ่อน⁽²⁾ ร้อยละ 85 ของ Pancreas Islet cell tumor เป็นชนิด Functioning tumor และร้อยละ 15 เป็น Non Functioning tumor Pancreatic functioning islet tumor นี้มีได้หลายชนิด^(2, 4) นอกจาก Insulinoma ซึ่งหลั่ง Insulin ทำให้เกิดอาการ hypoglycemia แล้ว ยังมี Gastrinoma ซึ่งหลั่ง Gastrin ทำให้เกิดอาการ Zollinger-Ellison syndrome, Glucagonoma ซึ่งหลั่ง Glucagon ทำให้เกิดอาการ nonketogenic DM, Somatostatinoma ซึ่งหลั่ง Somatostatin ทำให้เกิดอาการ triad คือ gall stone, DM, steatorrhea และ VIPomas ซึ่งหลั่ง Vasoactive Intestine peptide (VIP) ทำให้เกิดอาการ diarrhoea, hypokalaemia and achlorhydria โดยพบว่าร้อยละ 60

functioning islet tumor เป็น Insulinoma, ร้อยละ 18 เป็น Gastrinoma สำหรับ Glucagonoma, Somatostatinoma และ VIPomas พบประมาณ ชนิดละ ร้อยละ 1 Insulinoma เกิดจาก B-cell และหลั่ง insulin ร้อยละ 80 – 90 เป็น single benign tumor (adenoma), ร้อยละ 5 - 10 เป็น multiple adenoma/microadenomatosis (โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน MEN Type1), ร้อยละ 5 - 10 เป็น malignancy ก้อนมักมีขนาดเล็กกว่า 2.5 เซนติเมตร⁽⁵⁾ พบว่าร้อยละ 63 เล็กกว่า 1.5 เซนติเมตร ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี Multiple insulinoma มีความผิดปกติของฮอร์โมนอื่นๆ ด้วย ในผู้ป่วย insulinoma จะมีร้อยละ 1- 5 เป็น MEN type1 (Multiple Endocrine Neoplasm) และร้อยละ 21 ของผู้ป่วย MEN Type1 จะมี Insulinoma⁽⁶⁾ ตำแหน่งของก้อนของ Insulinoma พบได้โดยตลอดของตับอ่อน (ร้อยละ 95)⁽⁷⁾ Mortality และ Morbidity พบได้ร้อยละ 14 ส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และมี Post-Operative mortality Rate เท่ากับร้อยละ 7.7

* นายแพทย์ 7 กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพิจิตร

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่เป็น Insulinoma มักมีอาการที่เรียกว่า Whipple's Triad (พบร้อยละ 75)⁽⁶⁾ ซึ่งประกอบด้วย^(3,4)

1. Spontaneous hypoglycemia คือ อาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งจะมาด้วยอาการมึนงง เหงื่อแตก ตัวเย็น เป็นลม
2. น้ำตาลในเลือดมักน้อยกว่า 50 mg/dL
3. อาการเหล่านี้หายไปเมื่อได้รับสารละลายน้ำตาลฉีดเข้าเส้นเลือด

อาการสำคัญของ Hypoglycemia มีอาการที่เกี่ยวข้องกับการที่มีการหลั่ง Catecholamine มากได้แก่ เหงื่อออก มือสั่น คลื่นไส้ มีอาการหิว กระสับกระส่าย ใจสั่น อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นก่อนอาหารเช้าหรือหลังจากรับประทานอาหารได้พักใหญ่ (หลายชั่วโมง) หรือหลังจากออกกำลังกาย บางครั้งผู้ป่วยจะรู้ได้เอง และพยายามป้องกันแก้ไขโดยการรับประทานบ่อยๆ ซึ่งทำให้อ้วนได้ในบางคน อาการอาจจะค่อยเป็นค่อยไป โดยใช้เวลานาน อาจถึงประมาณ 2 ปี กว่าจะสามารถวินิจฉัยได้ว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ และอาจมีประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในแผนกผู้ป่วยจิตเวชมาก่อนกว่าที่จะวินิจฉัยภาวะ hypoglycemia ได้ พบว่าประมาณร้อยละ 12 มาด้วยอาการชัก⁽⁸⁾

อาการ Hypoglycemia ในภาวะอื่นๆอาจเกิดจากผู้ที่ได้ยาเบาหวานมากเกินไปทั้งชนิดฉีดและชนิดรับประทาน และในผู้ป่วยจิตเวช

การวินิจฉัย

1. Biochemical Study

ในผู้ป่วย Insulinoma (ชนิด Functioning) นั้น เนื้อเยื่อของเนื้องอก จะยังคงหลั่ง Insulin ในขณะที่ร่างกายมีภาวะ Hypoglycemia ทำให้ระดับ insulin และสารต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการผลิต insulin (C-peptide, proinsulin) ในเลือดมีระดับสูงเพราะฉะนั้นการวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจหาระดับของ Plasma Insulin Level, Glucose Level, C-peptide, Proinsulin Level โดยใช้ 72 – Hour fasting -test (investigation of choice 14) โดยผู้ป่วยอดอาหารในช่วงการศึกษาไม่เกิน 72 ชั่วโมง ระหว่างนี้เจาะเลือดที่ปลายนิ้วทุก 4 ชั่วโมง เพื่อหาระดับของน้ำตาลในเลือด ถ้าได้ต่ำกว่า 60 mg./dl (3.3 mmol/dl ให้เปลี่ยนเป็นเจาะเลือดที่ปลายนิ้วทุก 1 ชั่วโมงเพื่อหาระดับของน้ำตาลในเลือด ถ้าได้ต่ำกว่า 49 mg./dl (2.7 mmol/dl) เมื่อใดก็ให้ไปเจาะเลือดตรวจหาระดับของ Plasma Insulin Level, Glucose Level, C-peptide, Proinsulin Level การศึกษานี้ก็สิ้นสุดลง และรักษาอาการ Hypoglycemia ด้วยให้สารน้ำตาลเข้าเส้นเลือด หรือให้รับประทานอาหาร โดยทั่วไป การศึกษานี้มักจะสิ้นสุดภายใน 12 ชั่วโมง (ร้อยละ 30) หรือภายใน 24 ชั่วโมง (ร้อยละ 80) หรือภายใน 72 ชั่วโมง (เกือบ 100%) ในผู้ป่วย Insulinoma พบว่ามี⁽²⁾

Insulin Level > 6 μ U/mL (ระดับปกติคือ น้อยกว่า 6 μ U/mL)

Glucose Level < 2.5 mmol/L (45 mg/dl)

C-peptide Level > 300 pmol/L (ปกติ น้อยกว่า 300 pmol/L)

Proinsulin Level > 0.2 ng/mL

นอกจากนี้ยังตรวจหาระดับของ Sulphonyluria ในเลือดและในปัสสาวะด้วย

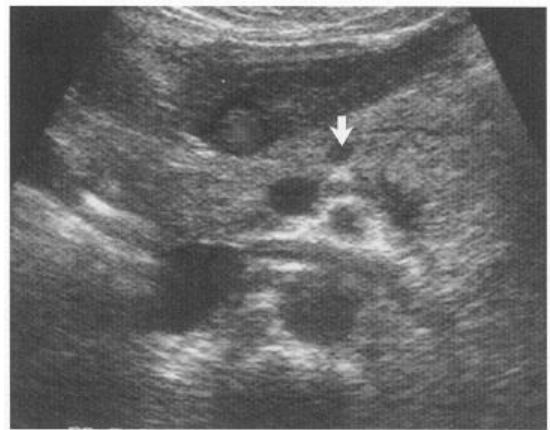
ในผู้ป่วย Factitious hypoglycemia หรือในผู้ที่ได้รับยาเบาหวานเกินจะพบว่า Proinsulin level ปกติและ C-peptide Level จะต่ำในผู้ที่ได้รับการฉีด Insulin และพบ Sulphonyluria ในเลือดและในปัสสาวะสูงในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเบาหวานชนิดรับประทาน (Sulphonyluria)

2. Imaging Investigation

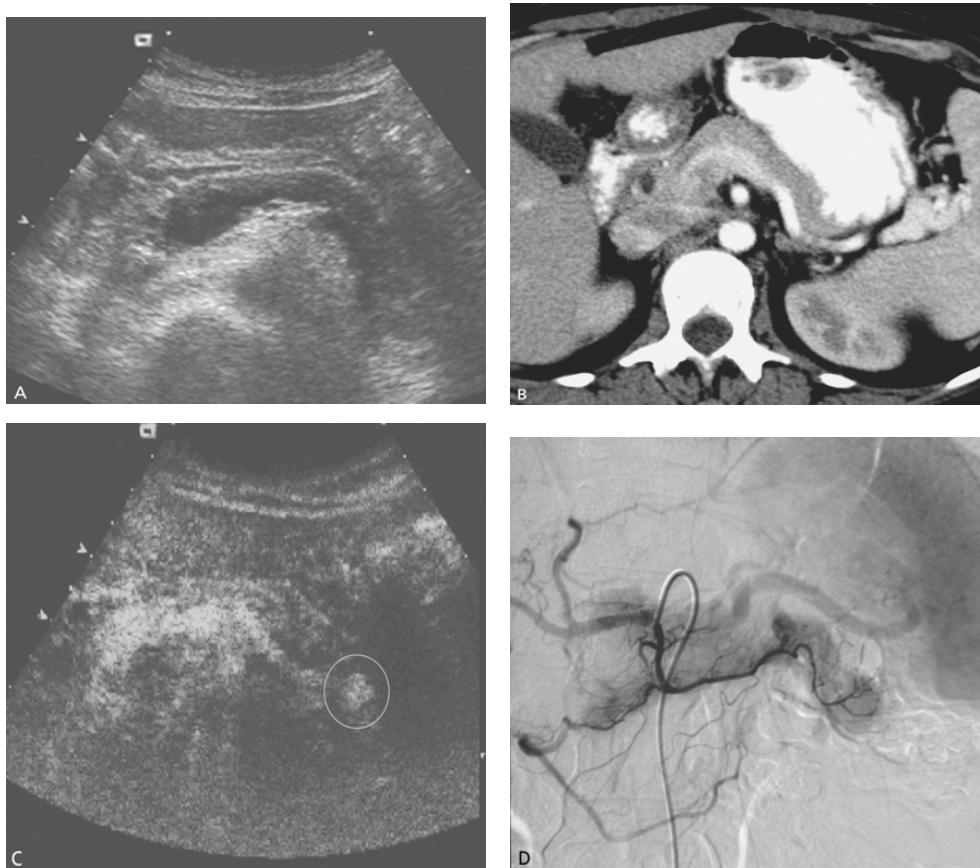
หลังจากวินิจฉัยโรคได้โดย Biochemical Study แล้วจึงใช้ Imaging Investigation เพื่อที่จะแสดง ตำแหน่ง (Localization) และตรวจดูจำนวนของก้อนเนื้อ เพื่อพิจารณาการผ่าตัด Imaging modality ต่างๆ ได้แก่

2.1 Transabdominal ultrasonography (TAUS) เป็น Non – invasive imaging และเป็น first line investigation ก้อนเนื้อของ Insulinoma จะเห็นเป็น well – circumscribed mass of lower echogenicity และมี texture ละเอียดกว่า pancreatic parenchyma อาจจะมี hyperechoic rim และถ้าขนาดใหญ่อาจมีลักษณะของ

necrosis และ calcification ได้ (ภาพที่ 1) มี overall detection rate ประมาณร้อยละ 25 – 63 – 70 มีการพัฒนา ทำ contrast-enhanced ultrasonography เพื่อหา ก้อนเนื้อของ Insulinoma เล็กๆซึ่งพบว่ามี enhancement ของก้อนเนื้อของ และได้ผลดีคล้ายกับการตรวจด้วย digital subtractionangiography⁽⁹⁾ (ภาพที่ 2)



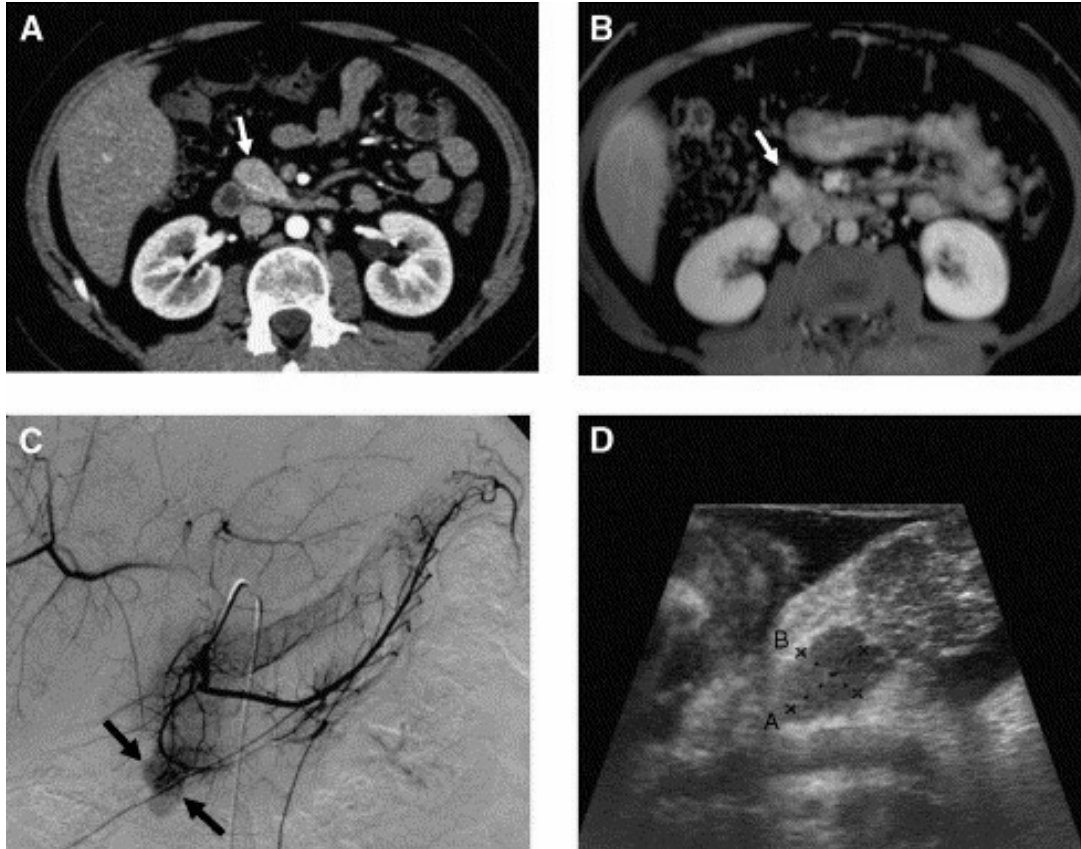
ภาพที่ 1 Insulinoma. Transverse US through the upper abdomen shows a small hypoechoic insulinoma (arrow) in the neck of the pancreas. (Grainger & Allison”diagnostic radiology : A Textbook of Medical Imaging,4th ed.)



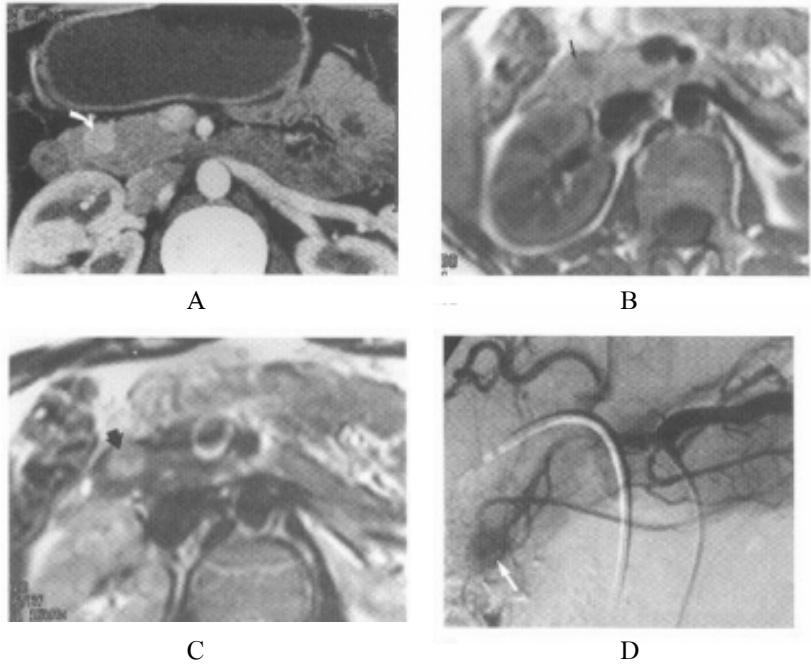
ภาพที่ 2 Small pancreatic insulinoma. A and B, Conventional ultrasonography (A) and spiral CT (B) show no expansive formation in the pancreatic area. C, On contrast-enhanced ultrasonography, a hypervascular nodule (circled) of 1 cm is shown at the anterior surface of the pancreatic body. The result was similar to that obtained on digital subtraction angiography.

2.2 computed tomography เป็น Non – invasive imaging ในช่วงแรกๆนั้น CT อาจจะไม่มีความไวไม่เพียงพอ แต่ในระยะหลังได้มีเครื่อง Spiral CT และเครื่อง CT ที่มีหัวตรวจชนิด Multidetector CT ทำให้การตรวจไวขึ้นมาก โดยเฉพาะ MDCT ในปัจจุบันสามารถทำ dual phase โดยดูได้ทั้ง arterial phase และ parenchyma phase ของตับอ่อน หลังฉีดยาทึบแสง ซึ่งสามารถเพิ่ม sensitivity ได้ถึงร้อยละ 71-82⁽¹⁰⁾ ก้อนเนื้องอก Insulinoma จะเห็นเป็น low attenuation area ใน Non-contrast enhanced CT และ พบเป็น hyperattenuation, isodensity หรือ hypoattenuation area ใน contrast enhanced CT⁽¹¹⁾ (เมื่อนี้ดสารทึบแสง) (ภาพที่ 3A, 4A, 5B) และอาจพบ calcification ในก้อนเนื้อ insulinoma

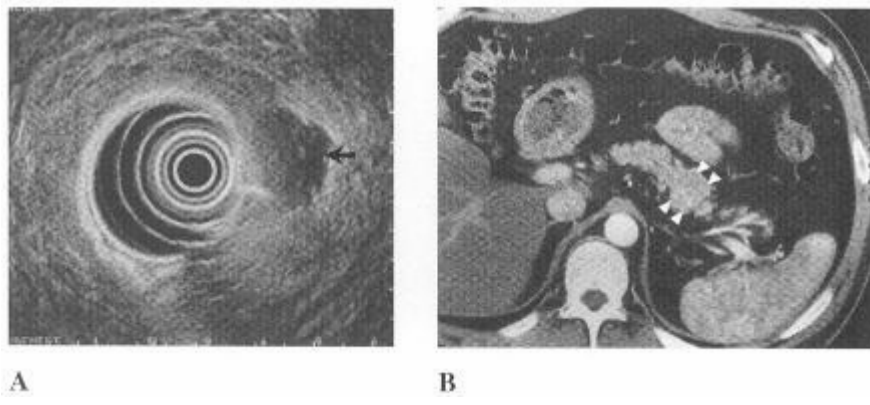
ซึ่งพบได้ร้อยละ 20⁽⁵⁾ (ภาพที่ 6) เนื่องจาก insulinoma เป็น function tumor และ hypervascularity ฉะนั้นในการตรวจด้วย MDCT นั้น ควรใช้ thin-slice collimation และ scan ภาพใน arterial phase แต่การตรวจใน portovenous phase ก็มีความสำคัญ เพราะบางครั้งก่อนเนื้องอกนี้อาจจะ delayed enhancement ได้⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตามก็มีผู้พบ Low-density Insulinoma on dynamic CT⁽¹²⁾ (ภาพที่ 7A, 7B)



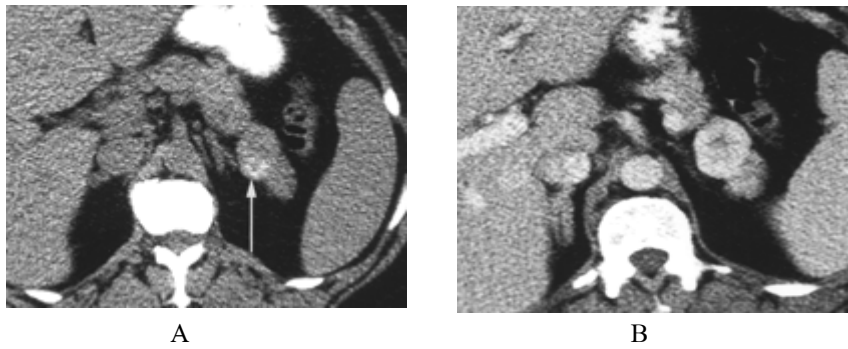
ภาพที่ 3 Insulinoma in a 20-year-old man presenting with recurrent hypoglycemic attacks. (A) Contrast-enhanced axial CT and (B) contrast-enhanced axial MRI of the pancreatic head in the arterial phase demonstrate an enhancing lesion (*arrow*) in the head of the pancreas. (C) Selective celiac artery angiogram demonstrates a well-defined, focal, arterial blush (*arrows*), which corresponds to the enhancing lesion in the head of the pancreas. (D) Intraoperative ultrasonography demonstrates a well-defined hypoechoic mass (*cursors*) in the head of pancreas (Multidetector CT of the Pancreas. Radiologic Clinics of North America - Volume 43, Issue 6, November 2005)



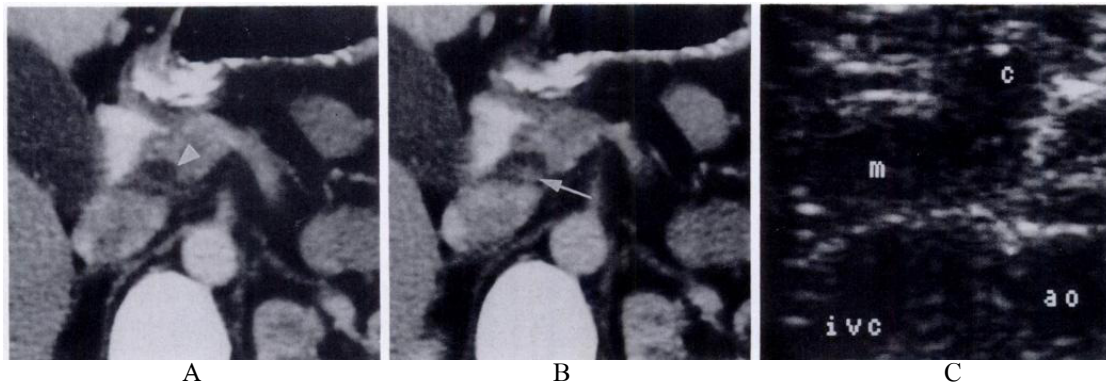
ภาพที่ 4 Insulinoma. (A) Contrast-enhanced spiral CT demonstrates small brightly enhancing insulinoma (curved arrow) in the head of the pancreas. (B) Axial T1-weighted spin-echo MRI and (C) T2-and high signal intensity on the T2-weighted image. A coelic arteriogram in the same patient shoes the vascular blush of the insulinoma (arrow). (Grainger & Allison’s Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging, 4th ed.)



ภาพที่ 5 Insulinoma on EUS. (A) EUS shows a hypoechoic tumor (arrow) in the tail of the pancreas which is seen on the (B) contrast-enhanced CT. The insulinoma (arrowheads) appears as a bulge in the tail of the pancreas. (Grainger & Allison’s Diagnostic Radiology: A textbook of Medical Imaging, 4th ed.)

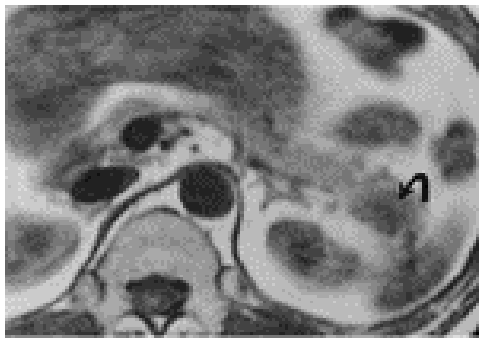


ภาพที่ 6 (A) Insulinoma in 24-year-old-woman who presented with hypoglycemia. Because of clinical likelihood of insulinoma, noncontrast CT scan was initially obtained. Subtle 2.0 x 3.0 cm area of high attenuation in pancreas (arrow) is found to represent calcified insulinoma at surgical pathology (B) Insulinoma in 24-year-old-woman who presented with hypoglycemia. Tumoral hypervascularity is seen as blush with contrast enhancement. (Robert J. spectrum of Causes of Pancreatic Calcifications.)



ภาพที่ 7 (A) Dynamic IV CT shows well-demarcated low-density insulinoma (arrowhead) in pancreatic head. Note extrinsic pressure effect on inferior vena cava and duodenum. (B) 5 sec later, slight central increasing vascularity (arrow) is visible in relatively lucent tumor. (C) Transverse sonogram; c = confluence of superior mesenteric vein and splenic vein; m = mass; ao = aorta; ivc = inferior vena cava. 996 Smith and Koenigsberg AJR:155, November 1990 reported

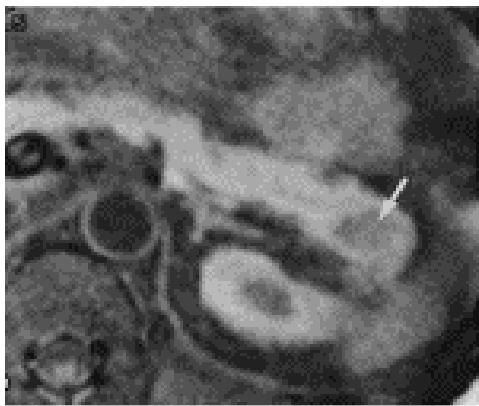
2.3 Magnetic resonance imaging (MRI) เป็น Non – invasive imaging เนื่องจาก Insulinoma จะเห็นเป็น Low-signal intensity on fat-suppression T1WI และ Hyperintensity on T2WI and on Dynamic contrast enhancement images (ภาพที่ 8, 3B, 4B, 4C)^(11,13) MRI มี sensitivity ในการ localization insulinoma ใกล้เคียงกับ MDCT.⁽¹⁰⁾



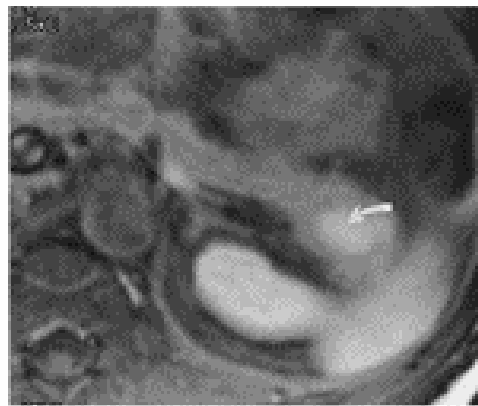
A



B



C



D



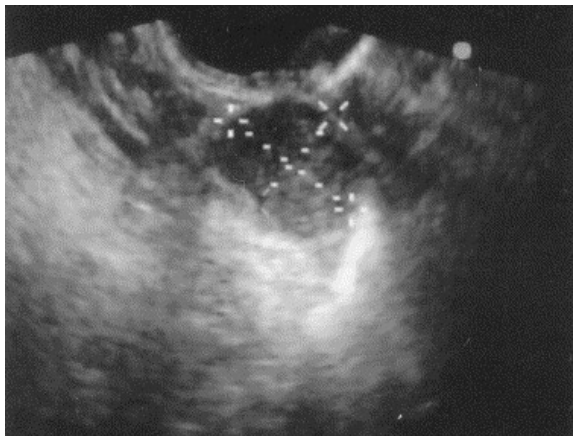
E

ภาพที่ 8 A 51-year-old man with an insulinoma in the tail of the pancreas, showing the commonest signal intensity changes for islet sell tumors on the various MR sequences. (A) The T_1 weighted spin echo image (TR/TE 500/14 ms) shows the typical low signal intensity pattern (curved black arrow). (B) On the T_2 weighted fast spin echo image (TR/TE 6315/105 ms) the insulinoma (curved black arrow) shows typical high signal intensity for this sequence. (C) The fat saturated axial T_1 weighted spin echo image (TR/TE 500/14 ms) shows

the characteristic high signal of the pancreatic parenchyma using this sequence, resulting in increased conspicuity of the insulinoma (arrow). (D) Following iv gadolinium, the insulinoma (curved white arrow) shows enhancement greater than the pancreatic parenchyma on the fat saturated axial T_1 weighted spin echo image (TR/TE 500/14 ms). Note adjacent splenic enhancement. (E) CT shows a vascular lesion (open arrow) with rim calcification, a feature not appreciated on MRI. (Owen, NJ, MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. British Journal of Radiology, October 2001)

2.4 Endoscopic Ultrasonography (EUS)

เป็น Invasive imaging ตรวจโดย⁽⁶⁾ ศัลยแพทย์ หรือ อายุรแพทย์ มักใช้เพื่อจุดประสงค์ในการ Localization ของก้อนที่ Ultrasound และ CT ในระยะแรกตรวจไม่ได้ผลเป็นที่พอใจ ใช้หัวตรวจที่มีความถี่ประมาณ 7.5 – 12 MHz สอดเข้าไปในกระเพาะ และลำไส้ส่วน duodenum โดยให้ใกล้กับตับอ่อนมากที่สุด เนื้องอก insulinoma จะเห็นเป็น hypoechoic mass และพบว่ามีการ Localization Rate ประมาณร้อยละ 70 – 90 แต่มีข้อจำกัดในการหาก้อนที่อยู่ในส่วนท้ายของตับอ่อน ซึ่งพบว่าที่ส่วนท้ายมี Insulinoma ได้ถึงร้อยละ 37 ในขณะที่ที่ส่วนหัวมีร้อยละ 83⁽¹⁴⁾ และเป็น Study ที่เป็น Highly operator – dependent เพราะฉะนั้นไม่สามารถจะเป็นการตรวจโดยทั่วไป (ภาพที่ 5, 9)



ภาพที่ 9 EUS image showing hypoechoic regular 15.1 x 11.7 mm nodule in tail of pancreas (EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery, Gastrointestinal Endoscopy- vol 60, issue 3 (September 2004))

2.5 Intraoperative sonography (IOUS)

เป็น Invasive imaging อาจตรวจโดยศัลยแพทย์หรือ รังสีแพทย์ขึ้นอยู่กับบริการของแต่ละสถาบัน ในขณะที่ผ่าตัดที่เข้าไปใกล้ตับอ่อน แล้วใช้หัวตรวจ ultrasound ที่มีความถี่ ประมาณ 10 – 15 Mhz. ตรวจที่ตับอ่อนในขณะที่กำลังทำผ่าตัดจะเห็นเป็นเนื้องอก insulinoma เป็น hypoechoic mass (figure 2D) การตรวจนี้เป็น highly operator – dependent ถ้าตรวจโดยผู้ที่มีประสบการณ์ พบว่าเป็น extremely effective Imaging modality ซึ่งพบว่าได้ผลดี ร้อยละ 75 – 90 โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อตรวจร่วมกับการคลำก้อนที่ตับอ่อนขณะผ่าตัดด้วยจะได้ผลถึง 100%⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้ยังสามารถที่จะดูความสัมพันธ์ของก้อนเนื้องอกกับเส้นเลือดใกล้เคียง รวมถึง Pancreatic duct ด้วยซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างมากในการ Enucleation

2.6 angiography ทำเป็น selective arterography

เห็นเป็น well – circumscribed blush ใน capillary phase และ early venous phase มี sensitivity ร้อยละ 54 – 89 ถ้ามีหลายก้อน sensitivity จะต่ำลงและอาจจะไม่พบ lesion ได้ ในกรณีที่มีก้อนขนาดเล็กและมี vascularity ไม่มาก ถูกบังโดย blush ของเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ที่อยู่ใกล้ๆ และจากม้ามได้

2.7 Transhepatic portal vein sampling

ตรวจโดยทำ Catheterization เข้า PV และ vein เล็กๆที่ drain มาจากตับอ่อนนำเลือดมาตรวจหา Plasma Insulin Level การศึกษานี้เป็นเพียง Regional Localization

การรักษา

เนื่องจาก Insulinoma ส่วนใหญ่เป็นก้อนเดี่ยว และเมื่อสามารถเอาก้อนออก อาการจะหายทันที มี Cure Rate ร้อยละ 90 เพราะฉะนั้นการผ่าตัดจึงเป็น Treatment of choice และการทำ Simple enucleation เป็น Procedure of choice โดยเฉพาะก้อนที่อยู่ใน pancreatic head

ในกรณีที่มีหลายก้อน สามารถทำ subtotal pancreatectomy with IOUS – guide enucleation ของ ก้อนใน Pancreatic head แต่ถ้าไม่สามารถ enucleation ได้ด้วยสาเหตุใดๆก็ตามอาจจำเป็นต้องทำ whipple procedure ศัลยแพทย์มักจะพยายามหลีกเลี่ยงการทำ Total Pancreatectomy เพราะว่ามี High Morbidity และ Mortality rate

ในปัจจุบันสถาบันต่างๆ ได้มีการทำ Laparoscopic enucleation ซึ่งเป็น recent advanced surgery procedure โดยอาจใช้ร่วมกับ Laparoscopic ultrasonography เมื่อตรวจหาก้อนที่มองไม่เห็นด้วยตา ผ่าน Scope โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนหางของตับอ่อน พบว่า ผลของการรักษาวิธีนี้ยังไม่ชัดเจนเนื่องจากการหาก้อนทำได้ยาก เพราะที่ไม่สามารถที่จะคลำความยืดหยุ่นของก้อนและไม่สามารถบอกความแตกต่างของสีของก้อนเนื่องจากตับอ่อนปกติได้ เวลาที่ใช้ในการผ่าตัดก็แตกต่างกันมาก (1.7 – 5 ชั่วโมง) และมีภาวะแทรกซ้อนคือ Pancarctic fistula ได้ถึงร้อยละ 43 ซึ่งมากกว่าการทำ Laparoscopic surgery ทั่วไป ซึ่งมี Fistular rate อยู่ระหว่างร้อยละ 0 -40

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด

1. ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดตับอ่อน โดยทั่วไป, Pancreatic fistula ในกรณี Laparoscopic enucleation
2. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากการที่ผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อของตับอ่อนออกมากเกินไป

สรุป

Insulinoma เป็น Insulin-secreting functioning Islet cell tumor เป็นเนื้องอกที่พบน้อยแต่เป็น Functioning Islet cell tumor ที่พบบ่อยที่สุดของตับอ่อน มีอาการ Hypoglycemia เป็นครั้งคราวและบ่อยๆ โดยมีลักษณะเฉพาะเป็นแบบ Whipple's triad และวินิจฉัยได้โดยวิธี 72-hours-fat-test ซึ่งเป็น investigation of choice ตรวจหาความผิดปกติของระดับ glucose, ระดับ insulin และ ระดับ C-peptide ในเลือด ในช่วงที่ร่างกายมีภาวะ hypoglycemia มากๆ โดยมีระดับ plasma glucose < 45 mg/dl ซึ่งจะได้ผลเป็นความไม่สัมพันธ์ของระดับ Plasma insulin C-peptide (สูงกว่าปกติ ซึ่งแสดงว่ามีการสร้าง insulin ในร่างกายเอง) และเนื่องจากเนื้องอกนี้ส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกธรรมดาขนาดเล็ก การเอาก้อนเนื้อออกจึงเป็น Treatment of choice ฉะนั้นการหาตำแหน่งของก้อนเนื้อก่อนผ่าตัดจึงมีความสำคัญ ซึ่งสามารถหาตำแหน่งด้วย imaging study ต่างๆ ทั้ง U/S, CT, MRI, (angiography) โดยพบว่า MDCT และ MRI มี sensitivity ในการ localization ได้ใกล้เคียงกัน สำหรับ Intraoperative U/S และ

Laparoscopic U/S ปัจจุบันได้พัฒนามากขึ้น มักจะทำการตรวจโดยศัลยแพทย์ ในระหว่างทำการผ่าตัด หรือส่องกล้องเข้าช่องท้อง พบว่าช่วยให้ศัลยแพทย์ทำการผ่าตัดที่ดีขึ้น สามารถทำ exploration and enucleation หรือ laparoscopic enucleation โดยสามารถเก็บรักษาตัวตับอ่อนไว้ได้มาก ซึ่งเป็นผลให้ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดน้อยลง ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการ Hypoglycemia บ่อยๆ ควรนึกถึง Insulinoma ไว้ด้วย เพราะถ้าสามารถผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมด อาการจะหายทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Jensen RT. Endocrine tumors of gastrointestinal tract and pancreas. In : Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition, New York : McGraw-hill; 2005. p. 2227-8.
2. Simon P, Spicke-liss E, Wallaschofski H. Endocrine Tumors of the Pancreas. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 35(2).
3. Haaga JR, The Pancreas. In :CT and MR Imaging of the Whole Body. 4th edition. Missouri : Mosby ; 2003. p. 1476-8.
4. Sohaid S.A.A, et all. Imaging of the endocrine system, Grainger & Allison's Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging. 4th ed. London: Churchill Livingtone; 2001. p. 1359-85.
5. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N. Beta islet-cell tumors of the pancreas: result of a study on 1067 cases. *Surgery* 1974; 75:597-609.
6. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging*. 2004; 4(2): 84-91.
7. by Zonera Ashraf Ali. Insulinoma [online]. 2006 July 25 ; Available from : <http://emedicine>.
8. Rassouli A, Sargeant R. Insulinoma – An Atypical Presentation: Case Report and Literature Review. *University of Toronto Medical Journal* 2004;82(1):36-41.
9. D'Onofrio M. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Detection of Small Pancreatic Insulinoma. *J Ultrasound Med*. 2002; 22:413-7.
10. Paspulati R. Multidetector CT of the Pancreas. *Radiologic Clinics of North America* 2005;43(6).
11. Dahnert W. Disorder of Liver, Biliary Tract, Pancreas and Spleen. *Radiology Review Manual*. 4th ed London: Williams & Wilkins; 1999. p. 601-2.
12. Theodore R Smithand, Mordecai Koeningsberg. Low-Density Insulinoma on Dynamic CT. *AJR* 1990; 155:995-6.

13. Owen NJ. MRI of Pancreatic Neuroendocrine Tumours. The British Journal of Radiology 2001;74: 968-73.

14. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. Surgical clinic of north America 2004;84.

15. Galliber AK, Reading CC, Charboneau JW, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and Intraoperative US with CT and angiography. Radiology 1988;166:405-8.