

7-1-1988

กลุ่มอาการทางออร์โมนอันเนื่องมาจากเนื้องอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดนอกต่อม
ไร้ท่อ : การทบทวนวารสาร

สำรวย ช่วงโชติ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ช่วงโชติ, สำรวย (1988) "กลุ่มอาการทางออร์โมนอันเนื่องมาจากเนื้องอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดนอกต่อมไร้ท่อ : การทบทวนวารสาร," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 32: Iss. 7, Article 9.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.32.7.8

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol32/iss7/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

กลุ่มอาการทางฮอร์โมนอันเนื่องมาจากเนื้องอก โดยเฉพาะ อย่างยิ่งที่เกิดขึ้นนอกต่อมไร้ท่อ : การทบทวนวารสาร*

สำรวย ช่างโชติ**

Shuangshoti S. Hormonal syndromes relating to tumors with particular reference to nonendocrine neoplasms: Review of literature. Chula Med J 1988 Jul; 32 (7): 671-676

It was found when reviewing the medical literature concerning hormonal syndromes in relation to tumors especially of extraendocrine origin that such examples as hypoglycemia, ectopic ACTH production, hypercalcemia, certain hematologic disorders, gastrointestinal syndrome relating to peptide hormones, and production of chorionic gonadotropin by nontrophoblastic tissue had occurred in association with several nonendocrine tumors. For instance, bronchogenic carcinoma has been reported to induce ectopic ACTH production, hypercalcemia, erythrocythemia, and Verner-Morrison syndrome consisting of watery diarrhea, hypokalemia, and hypochlorhydria. Erythrocythemia, moreover, has been noted to be related to renal neoplasm, angioblastoma, and hepatoma. To know these diverse effects of such tumors may help in the recognition of their occurrence and in the selection of appropriate management of patients.

Reprint requests: Shuangshoti S. Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand

Received for publication. April 8, 1988.

* สนับสนุนโดยทุนส่งเสริมอาจารย์ที่อุทิศตนเป็นนักวิชาการของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่าง พ.ศ. 2530 - 2533

** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มีเนื้องอกเกิดนอกต่อมไร้ท่อหลายชนิดที่ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงทางคลินิกประหนึ่งเป็นเนื้องอกของต่อมไร้ท่อเอง การเรียนรู้หรือพบเห็นอาการและ/หรืออาการแสดงแปลก ๆ ดังจะกล่าวต่อไปนี้จะช่วยให้นึกถึงหรือวินิจฉัยโรคได้ : ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำเพราะเนื้องอกนอกตับอ่อน กลุ่มอาการอื่นเนื่องมาจากแหล่งผลิต ACTH หรือ ACTH-like substance ผิดที่ ระดับแคลเซียมในเลือดสูงที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่สัมพันธ์กับมะเร็ง กลุ่มอาการทางฮอร์โมนบางชนิดที่เกิดกับระบบทางเดินอาหาร และการผลิตโคริโอเนโคโกนาโดโทรปิน (chorionic gonadotropin) โดยเนื้องอกที่มีได้มีความสัมพันธ์กับรก เป็นต้น

1. น้ำตาลในเลือดต่ำเพราะเนื้องอกนอกตับอ่อน

มีเนื้องอกจำนวนหนึ่งที่มีได้เกี่ยวข้องกับเบตาเซลล์ของไอเลทของแลงเกอร์ฮานส์ (nonbeta cell tumor of islets of Langerhans) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้⁽¹⁻⁵⁾ 40-60% ของเนื้องอกเหล่านี้เป็นพวกที่มีกำเนิดมาจากเมเซนไคม์ (mesenchymal tumors) เช่น ไฟโบรซาร์โคมา (fibrosarcoma) เมโซเธลิโอมา (mesothelioma) นิวโรไฟโบรมา (neurofibroma) นิวโรไฟโบรซาร์โคมา (neurofibrosarcoma) แรบโดมัยโอซาร์โคมา (rhabdomyosarcoma) ฮีแมงจิโอเพอริซัยโตมา (hemangiopericytoma) เลิโอมัยโอซาร์โคมา (leiomyosarcoma) ลิมโฟมา (lymphoma) และลิวคีเมีย (leukemia) เป็นต้น ประมาณ $\frac{2}{3}$ ของเนื้องอกประเภทเมเซนไคม์นี้จะเกิดอยู่ต่ำกว่ากะบังลม เช่น ภายในช่องท้อง หลังเยื่อช่องท้อง และในอุ้งเชิงกราน อีก $\frac{1}{3}$ จะอยู่เหนือกะบังลม เช่น ในทรวงอก เมดิแอสไตน์ (mediastinum) หรือเกิดกับหัวใจ พวกเนื้องอกที่มีกำเนิดมาจากเมเซนไคม์เหล่านี้มักมีขนาดใหญ่ อาจหนัก 1-9 กิโลกรัม หรือโดยเฉลี่ย 2.5 กิโลกรัม ส่วนที่เหลือจะเป็นเนื้องอกที่เกิดจากอีพิทีเลียม (epithelial tumors) ซึ่งมักได้แก่คาร์ซิโนมาปฐมภูมิ (primary carcinoma) ของตับหรือเฮปาโตมา (hepatoma) ของระบบทางเดินอาหาร และของต่อมหมวกไต (adrenal gland)⁽⁴⁾ เป็นต้น

ไม่เป็นที่ทราบกับแน่ชัดว่าเนื้องอกดังกล่าวทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้อย่างไร มีผู้พยายามอธิบายว่าอาจเป็นเพราะเนื้องอกเหล่านี้ขัดขวางการสร้างกลูโคส และ/หรือสนับสนุนให้มีการใช้กลูโคสในร่างกายมากกว่าปกติ หรือเป็นตัวใช้กลูโคสในร่างกายเสียเอง หรือสร้างสารที่คล้ายอินซูลิน (insulin-like substance) ออกมาทำลายหรือใช้น้ำตาลในเลือด เป็นที่น่าสังเกตว่าถ้าผ่าตัดเอาเนื้องอกออก

ให้ได้หมดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจะกลับคืนสู่ปกติ แต่มักจะทำไม่ค่อยได้เพราะเนื้องอกใหญ่มาก แทรกแซงเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียงอย่างกว้างขวาง หรือมีการแพร่กระจายไปสู่ที่อื่น ๆ แล้ว

2. กลุ่มอาการอันเนื่องมาจากแหล่งผลิต ACTH ผิดที่

มีเนื้องอกบางชนิดที่มีได้เกิดที่ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) หรือต่อมหมวกไต แต่ทำให้เกิดกลุ่มอาการของ Cushing (Cushing's syndrome) ได้ มักเป็นพวกคาร์ซิโนมาของบางอวัยวะ^(6,7) ส่วนใหญ่ 50% ของเนื้องอกจะเป็นคาร์ซิโนมาของปอด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ชนิดโอเทเซลล์ (oat cell carcinoma) มีผู้พบว่า 2-3% ของคาร์ซิโนมาชนิดโอเทเซลล์ของปอดจะก่อให้เกิดกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับ ACTH (ACTH syndrome)⁽⁸⁾ กล่าวคือมีระดับ ACTH หรือคอร์ติซอล (cortisol) ในเลือดสูงขึ้น แต่อาจไม่ถึงกับทำให้เกิดกลุ่มอาการของ Cushing นอกจากคาร์ซิโนมาของปอดแล้วยังอาจพบ ACTH หรือคอร์ติซอลสูงขึ้นได้ในคาร์ซิโนมาของต่อมธัยมัส (thymus gland) ของตับอ่อนซึ่งรวมถึงเนื้องอกของไอเลทของแลงเกอร์ฮานส์ และคาร์ซินอยด์ (carcinoid) ด้วย เนื้องอกของนิวรัลเครส (neoplasms of neural crest) เช่น นิวโรบลาสโตมา (neuroblastoma) พาราแองเกลียโอมาทั้งชนิดโครมาฟฟินและที่ไม่ใช่โครมาฟฟิน (chromaffin and nonchromaffin paragangliomas), และแองเกลียโอนิวโรมา (ganglioneuroma) อเดนอมาของหลอดลม (bronchial adenoma), เมดัลลารีคาร์ซิโนมาของต่อมธัยรอยด์ (medullary carcinoma of thyroid gland) และคาร์ซิโนมาของรังไข่ ต่อมลูกหมาก เต้านม ต่อมธัยรอยด์ ไต ต่อมไทรอยด์ อวัยวะ และเนื้องอกของระบบทางเดินอาหาร เช่น คาร์ซิโนมาของกระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ ถุงน้ำดี หลอดอาหาร (esophagus) และไส้ติ่ง เป็นต้น ดังได้รวบรวมไว้โดย Odell⁽⁹⁾ กล่าวกันว่า 70% ของผู้ป่วยที่มีอาการเกี่ยวกับ ACTH ในเลือดสูงกว่าปกตินั้นจะมีคาร์ซิโนมาอยู่ในปอด ต่อมธัยมัส หรือตับอ่อน อนึ่งได้มีผู้นำเอาคาร์ซิโนมาชนิดต่าง ๆ ของปอดมาสกัดแล้วพบว่าส่วนใหญ่จะแยกได้สารที่คล้าย ACTH (ACTH-like material) โดยไม่จำเป็นว่าจะต้องเป็นชนิดโอเทเซลล์ เท่านั้น และคนไข้ก็ไม่จำเป็นว่าจะต้องมีกลุ่มอาการของ Cushing รวมด้วย⁽¹⁰⁻¹²⁾ ยิ่งกว่านั้น Wolfson และ Odell ยังพบว่าถ้าสกัดคาร์ซิโนมาของลำไส้ใหญ่ กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร และตับอ่อนก็จะได้ ACTH ออกมาเหมือนกัน ACTH ที่ได้มักจะมีอยู่ในรูปที่ยังไม่สมบูรณ์ คืออยู่ในรูป proACTH ซึ่งอาจเปลี่ยนไปเป็น ACTH ได้

3. ระดับแคลเซียมในเลือดสูงที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง

ถ้าเป็นโรคบางชนิดของต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid gland) แล้วมีผลให้แคลเซียมสูงในเลือดก็ไม่ใช่เรื่องแปลก เคยพบกันเสมอมาว่าในภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากเกินไป (hyperparathyroidism) จะมีแคลเซียมละลายออกมาจากกระดูก ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงได้ เช่น ในภาวะฮัยเปอร์เพลเซีย (hyperplasia) อะดีโนมา หรือคาร์ซิโนมาของต่อมนี้^(13,14) เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังมีเนื้องอกอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้เกิดกับต่อมพาราไทรอยด์ แต่ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นได้ ได้แก่คาร์ซิโนมาของปอดไต รังไข่ เต้านม มดลูก กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ใหญ่ ต่อมลูกหมาก องคชาติ ต่อมไทรอยด์ ต่อมไทรอยด์ และแองจิโอซาร์โคมา (angiosarcoma) แต่ที่พบบ่อยนั้นจะเป็นคาร์ซิโนมาของปอดและไต⁽⁹⁻¹⁶⁾ โดยที่มะเร็งเหล่านี้มิได้แพร่ไปสู่กระดูกแต่อย่างใด Bender และ Hansen⁽¹⁵⁾ พบจากการศึกษาคาร์ซิโนมาของปอด 200 รายว่า มีถึง 12.5% ที่ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ปรากฏการณ์นี้มักจะพบรวมไปกับคาร์ซิโนมาชนิดอีพิเดอร์มอยด์ (epidermoid carcinoma) รองลงมาคือคาร์ซิโนมาชนิดอนาพลาสติคที่มีเซลล์ใหญ่ (large cell anaplastic carcinoma) แต่ไม่ค่อยพบรวมไปกับอะดีโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma) และคาร์ซิโนมาชนิดอนาพลาสติคที่มีเซลล์เล็ก (small cell anaplastic carcinoma) อนึ่งยังมีผู้พบอีกว่ามะเร็งของแหล่งผลิตเม็ดเลือด เช่น มัลติเพิลไมโยโลมา (multiple myeloma) ลิวคีเมีย และลิมโฟมา เป็นต้น ก็อาจก่อให้เกิดแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นได้เหมือนกัน⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ยังไม่ทราบกันแน่นอนว่ามีปัจจัยอะไรที่ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นในภาวะมะเร็ง แต่เข้าใจว่าอาจเป็นเพราะมะเร็งดังกล่าวสร้างพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathormone) หรือพอสตาแกลนดิน (prostaglandin) หรือออสติโอคลาส-แอคทีเวติงแฟกเตอร์ (osteoclast-activating factor) ออกมา ซึ่งสารเหล่านี้ย่อมอย่างหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งอย่างร่วมกัน อาจละลายแคลเซียมให้ออกมาจากรกระดูกเข้าสู่กระแสโลหิต โดยที่มะเร็งเหล่านี้ไม่ได้แพร่ไปถึงกระดูกแต่อย่างใด^(9,19)

4. ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่สัมพันธ์มะเร็ง

ความผิดปกติเกี่ยวกับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด อาจพบรวมไปกับมะเร็งได้ ที่รู้จักกันดีก็คือปริมาณเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นร่วมกับเนื้องอกหลายชนิด เช่น มะเร็งของไต ฮีมางิโอบลาสโตมา (hemangioblastoma)

ของสมองเล็ก มะเร็งของถุงน้ำ อดีโนมาของไต โลโอไมโอมา (leiomyoma) ของมดลูก เฮพาโตมา คาร์ซิโนมาของต่อมหมวกไต มะเร็งของปอด ธัยโมมา (thymoma) และฟีโอโครโมซัยโตมา (pheochromocytoma)⁽²⁰⁻²⁴⁾ เชื่อกันว่าเนื้องอกเหล่านี้ผลิตอีริโทรโพอิติน (erythropoietin) ไปกระตุ้นไขกระดูก ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงออกมา มากกว่าปกติ (erythrocytosis or polycythemia) มีผู้พบว่าสารสกัดที่ได้จากเนื้องอกของไต หรือฮีมางิโอบลาสโตมาของสมองเล็ก หรือของเหลวที่ได้จากถุงน้ำของไตและของฮีมางิโอบลาสโตมาของสมองเล็ก จะมีปริมาณอีริโทรโพอิตินสูงกว่าของเนื้อเยื่อข้างเคียงกับรอยโรค^(16,23) มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่าผู้ที่เป็ระดับแข็งแล้วต่อมาเกิดมีเม็ดเลือดแดงเพิ่มมากกว่าปกติ นั้น มักเนื่องมาจากมีการเปลี่ยนแปลงของระดับแข็งไปเป็นมะเร็งของตับ⁽²¹⁾

5. กลุ่มอาการทางฮอร์โมนของระบบทางเดินอาหาร

ปกติระบบทางเดินอาหารบางส่วนก็ผลิตเพปไทด์ (peptide) อยู่แล้ว แต่มีบางสภาวะที่การผลิตนั้นเป็นไปอย่างผิดปกติ ทำให้เกิดกลุ่มอาการบางอย่างขึ้น ที่ทราบกันดีก็เช่น กลุ่มอาการของ Zollinger และ Ellison (Zollinger-Ellison syndrome) เป็นต้น อันประกอบด้วยแผลเปื่อย (peptic ulcer) ซึ่งมักเกิดหลายแห่ง เช่น ที่กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนบน (duodenum) และที่เจจูนัม (jejunum) เป็นต้น รวมไปถึงภาวะการมีกรดมากในกระเพาะอาหาร (gastric hyperacidity) และเนื้องอกของไอเลตของแลงเกอร์ฮานส์ชนิดที่มีได้เกิดจากเบตาเซลล์และไม่ใช่อินซูลิน ซึ่งอาจมีก้อนเดียวหรือหลายก้อน ขนาดอาจเล็กหรือใหญ่ก็ได้ และเป็นได้ทั้งชนิดร้ายและไม่ร้าย⁽²⁵⁾ ต่อมาเมื่อผู้พบว่าการกลุ่มอาการนี้เป็นผลมาจากการมีแกสตริน (gastrin) สูงในเลือดและเนื้องอกของไอเลตของแลงเกอร์ฮานส์⁽²⁶⁻²⁹⁾ ซึ่งแกสตรินนี้เป็นตัวกระตุ้นให้มีการหลั่งออกมาจากกระเพาะอาหาร จนเกิดแผลเปื่อยขึ้น มีผู้เรียกเนื้องอกนี้ว่าแกสตรินโนมา (gastrinoma) ซึ่งประมาณ 40% ของเนื้องอกนี้จะเป็นชนิดไม่ร้าย อีก 60% มักเป็นชนิดร้ายและมีหลายก้อน⁽³⁰⁾

กลุ่มอาการของ Verner และ Morrison (Verner-Morrison syndrome) ก็เป็นอีกภาวะหนึ่งที่เนื่องมาจากฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้องอกบางชนิด กลุ่มอาการนี้ประกอบด้วยท้องร่วงเป็นน้ำ (watery diarrhea) ไปแต่สซึมในเลือดต่ำและกรดในกระเพาะลดลง (hypochlorhydria)⁽³¹⁾ มักพบรวมไปกับมะเร็งของไอเลตเซลล์ของตับอ่อน มะเร็งของปอด ฟีโอโครโมซัยโตมาและนิวโรบลาสโตมา⁽³¹⁻³³⁾

เชื่อกันว่าอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากเนื้องอกเหล่านี้ผลิตฮอร์โมนที่เรียกว่า เวโซแอคติฟอินเทสไตนัลโพลีเปปไทด์ (vasoactive intestinal polypeptide or VIP)⁽³³⁻³⁴⁾ หรือพรอสตาแกลนดิน⁽³⁵⁾ หรือโพลีเปปไทด์ (polypeptide) ของตับอ่อน^(36, 37) หรือซีเครติน (secretin)⁽³⁸⁾ หรือซีโรโตนิน (serotonin) เอนเตอร์โกลูคากอน (enteroglucagon) กลูคากอนของตับอ่อน และแกสตริกอินฮิบิเตอร์โพลีเปปไทด์ (gastric inhibitory polypeptide)⁽³⁹⁾ หรือหลาย ๆ ฮอร์โมนดังกล่าวร่วมกัน เป็นตัวการให้เกิดกลุ่มอาการของ Verner และ Morrison ขึ้น

6. การผลิตโคริโอนิกโกนาโดโทรปิน (Chorionic Gonadotropin) โดยเนื้องอกที่มีเกี่ยวข้องกับรก

ไม่ใช่เรื่องแปลกที่จะพบโคริโอนิกโกนาโดโทรปินร่วมไปกับครรภ์ไข่ปลาอุก (hydatidiform mole) หรือคอริโอคาร์ซิโนมา (choriocarcinoma) หรือเทอราโตมา (teratoma) ที่มีคอริโอคาร์ซิโนมาเป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย เพราะในกรณีเช่นนี้เซลล์ชนิดโทรโฟบลาสติก (trophoblastic cells) จะเป็นตัวสร้างฮอร์โมนดังกล่าวออกมา แต่ที่แปลกก็คือว่ามีผู้พบเนื้องอกอื่นอีกหลายชนิดผลิตโคริโอนิกโกนาโดโทรปินได้ด้วย เช่น เมลาโนมาร้าย⁽⁴⁰⁾ คาร์ซิโนมาของต่อมหมวกไต⁽⁴¹⁾ ของเต้านม⁽⁴²⁾ ของไต⁽⁴³⁾ และของปอด⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ ยิ่งกว่านั้น Braustein และพวก⁽⁴⁷⁾ ยังประมาณว่า 6-12%

ของคาร์ซิโนมาทุกชนิดสามารถผลิตโคริโอนิกโกนาโดโทรปินได้

สรุป

จากการพิจารณาการทางการแพทย์เกี่ยวกับเรื่องฮอร์โมนที่สัมพันธ์กันกับเนื้องอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกที่เกิดนอกระบบต่อมไร้ท่อ พบว่ามีเนื้องอกหลายชนิดทำให้เกิดกลุ่มอาการที่ผิดปกติทางฮอร์โมนได้คล้าย ๆ กับเป็นเนื้องอกที่เกิดจากต่อมไร้ท่อเอง เช่น กลุ่มอาการอันเนื่องมาจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ แผลงผลิต ACTH ผิดที่ระดับแคลเซียมในเลือดสูง ความผิดปกติบางอย่างทางโลหิตวิทยา เช่น มีการสร้างเม็ดเลือดแดงออกมามากกว่าปกติ กลุ่มอาการทางระบบทางเดินอาหารอันเนื่องมาจากการสร้างฮอร์โมนชนิดเพปไทด์ผิดปกติ และการผลิตโคริโอนิกโกนาโดโทรปินโดยเนื้องอกที่ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับรก ยกตัวอย่างเช่น มะเร็งของปอดบางรายก่อให้เกิดกลุ่มอาการของการสร้าง ACTH ผิดที่ ระดับแคลเซียมในเลือดสูง มีเม็ดเลือดแดงผลิตออกมามากกว่าปกติและกลุ่มอาการของ Verner และ Morrison อันประกอบด้วยท้องร่วงเป็นน้ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ และกรดต่ำในกระเพาะอาหาร ยิ่งกว่านั้นการมีเม็ดเลือดแดงผลิตออกมามากกว่าปกติยังพบได้ในเนื้องอกของไต แองจิโอบลาสโตมา และคาร์ซิโนมาปฐมภูมิของตับ เป็นต้น การเรียนรู้ถึงอาการและอาการแสดงแปลก ๆ ดังกล่าว จะช่วยให้นึกถึงเนื้องอกเหล่านี้ร่วมไปกับการรักษาต่อคนไข้ได้อย่างเหมาะสม

อ้างอิง

1. Unger RH. The riddle of tumor hypoglycemia. *Am J Med* 1966 Mar; 40(3) : 325-330
2. Volpé R, Evans J, Clark DW, Forbath N, Ehrlich R. Evidence favoring the sarcomatous origin of an insulin-like substance in a case of fibrosarcoma with hypoglycemia. *Am J Med* 1965 Mar; 38(4) : 540-553
3. Jaffe N, Xim BS. Hypoglycemia and hypothermia in terminal leukemia. *Pediatrics* 1971 Nov; 48(5) : 836-838
4. Walfish PG. Hypoglycemia. In: Ezrin C, Godden JO, Volpé R, eds. *Systemic Endocrinology*. 2nd ed, New York: Harper & Row, 1979; 435-457
5. Solomon J. Spurious hypoglycemia and hyperkalemia in myelomonocytic leukemia. *Am J Med Sci* 1974 Jun; 267(6) : 359-363
6. Brown VH. A case of pluriglandular syndrome: "Diabetes of bearded woman." *Lancet* 1928 Nov; 2 (5490) : 1022-1023
7. Meador CK, Liddle GW, Island DP, Nicholson WE, Lucas CP, Nuckton JG, Luetscher JA. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962 Jul; 22(7) : 693-703
8. Kato Y, Ferguson TB, Bennett DE, Burford TH. Oat cell carcinoma of the lung : a review of 138 cases. *Cancer* 1969 Feb; 23(2):517-524
9. Odell WD. Humoral manifestations of cancer. In: Williams RH ed. *Textbook of Endocrinology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1981; 1228-1241

10. Gewirtz G, Yalow RS. Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung. *J Clin Invest* 1974 Apr; 53(4) : 1022-1032
11. Bloomfield GA, Holdaway IM, Corrin B, Ratchiffe JG, Rees GM, Ellison M, Rees LH. Lung tumors and ACTH production. *Clin Endocrinol* 1977 Feb ; 6(2) : 95-104
12. Wolfsen AR, Odell WD. ProACTH: use for early detection of lung cancer. *Am J Med* 1979 May; 66(5) : 765-772
13. Shuangshoti S, Hongsaprabhas C, Chandraprasert S, Rajatapiti B. Parathyroid adenoma, brown tumor and cauda equina compression. *J Med Assoc Thai* 1972 Apr; 55(4) : 251-258
14. Castleman B, Roth SI. Tumors of the parathyroid glands. In : Hartmann WH, Cowan WR, eds. *Atlas of Tumor Pathology*. 2nd Series, Fascicle 14. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1978. 1-94
15. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospective study of 200 patients. *Ann Intern Med* 1974 Feb; 80(2) : 205-208
16. Sulfrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM, Murphy GP. Hormones in renal cancer. *J Urol* 1977 Apr; 117(3) : 433-438
17. Myers LWP. Hypercalcemia in neoplastic disease. *Arch Surg* 1960 Feb; 80(2) : 308-318
18. Kronfield SJ, Reynolds TB. Leukemia and hypercalcemia : Report of a case and review of the literature. *N Engl J Med* 1964 Aug 20 ; 271(8) : 399-401
19. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmon SE. Evidence for the secretion of osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974 Nov 14 ; 291(20) : 1041-1046
20. Waldmann TA, Levin EH, Balduin M. The association of polycythemia with a cerebellar hemangioblastoma : the production of an erythropoiesis stimulating factor by the tumor. *Am J Med* 1961 Aug; 31(2) : 318-324
21. Brownstein MH, Billard HS. Hepatoma associated with erythrocytosis : report of eleven new cases. *Am J Med* 1966 Feb; 40(2) : 204-210
22. Margolis S, Homcy C. Systemic manifestations of hepatoma. *Medicine* 1972 Sep; 51(5) : 381-391
23. Hammond D, Winnick S. Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. *Ann NY Acad Sci* 1974 Mar; 230 : 219-227
24. Shuangshoti S, Rungruxsirivorn S, Panyathanya R. Intracranial metastasis of hepatoma: a study of 6 postmortem cases in 27 years. *J Med Assoc Thai* (in press)
25. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955 Oct; 142(4) : 709-723
26. McGuigan JE, Trudeau WL. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *N Engl J Med* 1968 Jun 13; 278(24) : 1308-1313
27. Charters AC, Odell WD, Davidson WD, Thompson JC. Gastrin: immunochemical properties and measurement by radioimmunoassay. *Surgery* 1969 Jul; 66(1) : 104-109
28. Hofman JE, Fox PS, Wilson SD. Duodenal wall tumors and Zollinger-Ellison syndrome : Surgical management. *Arch Surg* 1973 Aug; 107(2) : 334-338
29. Zollinger RM, Martin E, Carey LC, Sparks J, Martin JP. Observations on the postoperative tumor growth behavior of certain islet cell tumors. *Ann Surg* 1976 Oct; 184(4) : 525-529
30. Fox PS, Hofmann JW, Wilson SD, DeCosse JJ. Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1974 Apr; 54(2) : 395-407
31. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958 Sep; 25(3) : 374-380
32. Verner JV, Morrison AB. Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea: report of a case due to diffuse hyperplasia of nonbeta islet tissue with a review of 54 additional cases. *Arch Intern Med* 1974 Mar; 133(3) : 492-500
33. Said SI, Faloona GR. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and other tumors. *N Engl J Med* 1975 Jul 24 ; 293(4) : 155-160
34. Gagel RF, Costanza ME, DeLellis RA, Norton RA, Bloom SR, Miller HH, Ucci A. Streptozocin-treated Verner-Morrison syndrome : plasma vasoactive intestinal peptide and tumor responses. *Arch Intern Med* 1976 Dec; 136(12) : 1429-1435
35. Jaffe BM, Condon S. Prostaglandin E and F in endocrine diarrheagenic syndromes. *Ann Surg* 1976 Oct; 184(4) : 516-523

36. Larsson LI, Grimelius L, Hakanson R, Rehfeld JF, Stadil F, Angervall L, Sundler F. Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. *Am J Pathol* 1975 May ; 79(2) : 271-284
37. Larsson LI, Schwartz T, Lundqvist G, Chance RE, Sundler F, Rehfeld JF, Grimelius L, Fahrenkrug J, de Muckadell OS, Moon N. Occurrence of human pancreatic polypeptide in pancreatic endocrine tumor : possible implication in the watery diarrhea syndrome. *Am J Pathol* 1976 Dec; 85(3) : 675-684
38. Bradley EL, Galambos JT. Secretin and Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet* 1972 Mar 11; 1(7750) : 594
39. Elias E, Polate JM, Bloom SR, Pearse AGE, Welbourn RB, Booth CC, Kusio M, Brown JC. Pancreatic cholera due to production of gastric inhibitory polypeptide. *Lancet* 1972 Oct 14 ; 2(7781) : 791-793
40. Li MC. Discussion of chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in woman. *Ann NY Acad Sci* 1959 Aug; 80(1) : 280-284
41. Chambers WL. Adrenal cortical carcinoma in a male with excess gonadotropin in the urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1944 May ; 9(5) : 451-456
42. McArthur JW. Para-endocrine phenomena in obstetrics and gynecology. In : Meigs JV, Sturgis SH, eds. *Progress in Gynecology*. Vol 4. New York : Grune and Stratton, 1963. 146
43. Case records of the Massachusetts General Hospital : case 13-1972. *N Engl J Med* 1972 Mar 30 ; 286(13) : 713-719
44. Fusco FE, Rosen SW. Gonadotropin-producing anaplastic large cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1966 Sep 8; 275(10) : 507- 515
45. Faiman C, Colwell JA, Ryan RJ, Hershman JM, Shields TW. Gonadotropin secretion from a bronchogenic carcinoma : demonstration by radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1967 Dec 28; 277(26) : 1395-1399
46. Rosen SF, Becker CE, Schlaff S, Easton J, Gluck MG. Ectopic gonadotropin production before clinical recognition of bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1968 Sep 19; 279(12) : 640-641
47. Braustein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic production of human gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 1973 Jun ; 78(1) : 39-45