

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก
Tumor Induced Osteomalacia

นลินี ขวนไชยกุล พ.บ.,
ว.อายุรศาสตร์อนุสาขาโรคต่อมไร้ท่อและ
เมแทบอลิซึม
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลสมุทรสาคร
จังหวัดสมุทรสาคร

Nalinee Chuanchaiyakul M.D.,
Dip., Thai Subspecialty Board of Endocrinology
and Metabolism
Department of Medicine
Samutsakhon Hospital
SamutSakhon

วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3 Region 3 Medical and Public Health Journal
ปีที่ 19 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2565 Vol. 19 No. 1 January-April 2022

บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (tumor-induced osteomalacia) หรือ oncogenic osteomalacia เป็นกลุ่มอาการที่พบได้น้อยและยากต่อการวินิจฉัย ผู้ป่วยมักมีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และการเดินผิดปกติ ร่วมกับตรวจพบระดับพอสฟอรัสในเลือดต่ำ อาการดังกล่าวหายไปภายหลังจากการผ่าตัดเนื้องอกออก ต่อมา มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าเกิดจากเนื้องอกสร้างสาร fibroblast growth factor 23 (FGF23) สูงขึ้น ซึ่งมีผลต่อการขับพอสฟอรัสทางไต ระดับพอสฟอรัสในร่างกายจึงต่ำลง และเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก ระดับพอสฟอรัสในเลือดจะกลับเป็นปกติ แต่เนื้องอกที่ทำให้เกิดภาวะนี้มักมีขนาดเล็ก การหาตำแหน่งของเนื้องอกทำได้ยาก ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาการตรวจหาเนื้องอกด้วยวิธีต่างๆ เพิ่มขึ้น รวมไปถึงการพัฒนายาเพื่อใช้ในการรักษากรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่มีในปัจจุบันของภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกในด้านพยาธิสภาพ อาการ อาการแสดง การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษา

คำสำคัญ : ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก ไพโรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 พอสฟอรัสในเลือดต่ำ การรักษา

Abstract

Tumour-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic disorder caused by fibroblast growth factor 23 (FGF23) secreting from tumor that is resulting by hypophosphatemia from decreased tubular phosphate reabsorption, with a low or inappropriately normal level of active vitamin D. Chronic hypophosphatemia can eventually lead to inadequate bone mineralization, presenting as osteomalacia. The diagnosis of TIO is usually suspected when serum phosphate levels are chronically low in the setting of bone pain, fragility fractures and muscle weakness. The only definite treatment is surgical removal of the tumour. Localization of responsible tumors could be rather difficult since the vast majority are very small and could be everywhere in the body. A combination of physical examination, laboratory tests and imaging techniques should be applied. For those undetectable or unresectable cases, phosphate supplements and active vitamin D should be administrated and curative intended radiotherapy or ablation are optional.

Keywords: Tumor-induced osteomalacia, Fibroblast growth factor 23, hypophosphatemia, Treatment

บทนำ

ฟอสฟอรัสมีหน้าที่สำคัญในกระบวนการสร้างกระดูกโดยฮอร์โมนที่มีผลต่อสมดุลของฟอสฟอรัสคือ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และ fibroblast growth factor 23 (FGF23) เนื้องอกบางชนิดสร้างสาร FGF23 ทำให้ค่าฟอสฟอรัสในเลือดต่ำลง จนเกิดภาวะกระดูกอ่อน ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดกล้ามเนื้อ และปวดกระดูก ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (tumour-induced osteomalacia :TIO) เป็นกลุ่มอาการที่พบน้อยและยากต่อการวินิจฉัย เนื้องอกที่ทำให้เกิดภาวะนี้มักมีขนาดเล็ก การหาตำแหน่งของเนื้องอกทำได้ยาก ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ ปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจหาเนื้องอกด้วยวิธีต่างๆ เพิ่มขึ้นรวมถึงการพัฒนายาเพื่อใช้ในการรักษากรณี

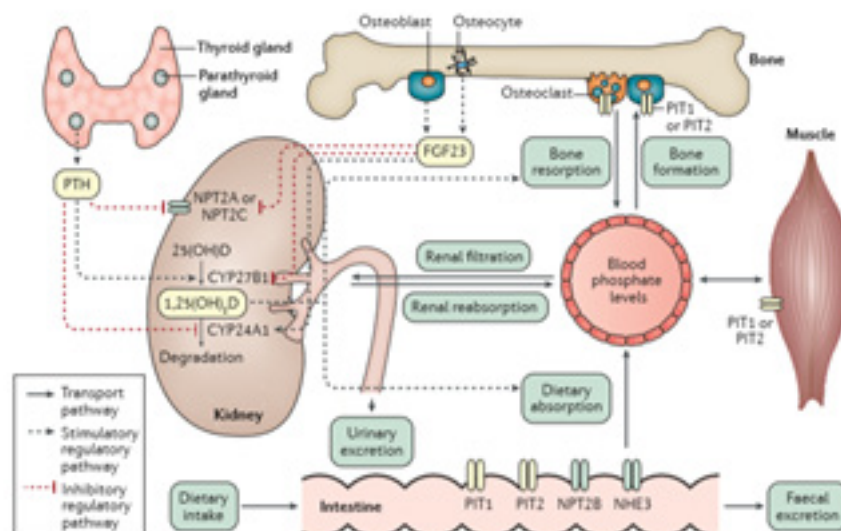
ที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้ โดยบทความพื้นวิชาการนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมเชิงวิชาการที่ได้พิมพ์เผยแพร่ในอดีตมาแล้วจนถึงปัจจุบัน นำวรรณกรรมทางวิชาการมาวิเคราะห์ วิจัย เปรียบเทียบกันเพื่อให้เกิดความกระจ่างยิ่งขึ้น ทำให้ทราบถึงความรู้ใหม่ๆ ความคืบหน้าล่าสุด และการค้นพบวิธีการใหม่ๆ ประเด็นที่เป็นข้อถกเถียง อภิปรายล่าสุดในปัจจุบันของภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก การเผยแพร่บทความดังกล่าวอาจทำให้แพทย์ในเวชปฏิบัติรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้ข้อมูลจากบทความมีความตระหนักถึงภาวะดังกล่าวได้เพิ่มมากขึ้น เพราะภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกนี้ หากทำการรักษาที่ถูกต้องสามารถลดความเจ็บป่วยและภาวะทุพพลภาพให้แก่ผู้ป่วยได้

เนื้อหาที่ทบทวน

สมดุลของฟอสฟอรัส

ฟอสฟอรัสมีหน้าที่สำคัญในกระบวนการสร้างกระดูก⁽¹⁾ สมดุลของฟอสฟอรัสในเลือดขึ้นกับการดูดซึมในลำไส้เล็ก การสลายของกระดูก และการดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ท่อไต ฮอร์โมนที่มีผลต่อสมดุลของฟอสฟอรัสมีสามชนิดคือ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี และ FGF23 (รูปที่ 1) เมื่อระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงขึ้นจะกระตุ้นการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ไต ทำให้มีการขับฟอสฟอรัสทิ้งทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น⁽²⁾ วิตามินดี

มีบทบาทในการควบคุมฟอสฟอรัสผ่านทาง การดูดซึมที่ทางเดินอาหาร และ FGF23 ควบคุมสมดุลของฟอสฟอรัสที่บริเวณท่อไตส่วนต้นโดยการลดลงของ Na-Pi2a และ Na-Pi2c (sodium-phosphate co-transporters) ทำให้เพิ่มการขับฟอสฟอรัสทิ้งทางปัสสาวะ⁽³⁾ นอกจากนี้ FGF23 ยังทำให้ระดับของ 1,25(OH)₂D ลดลงส่งผลให้การดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ลำไส้เล็กลดลงระดับฟอสฟอรัสในเลือดลดต่ำลง และ FGF23 ยังมีผลโดยตรงในการยับยั้งการหลั่งของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน



รูปที่1: แสดงสมดุลของฟอสฟอรัสในร่างกาย คัดลอกจาก Minisola, S., Peacock, M., Fukumoto, S. et al. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers 3, 17044 (2017) doi:10.1038/nrdp.2017.44⁽⁴⁾

พยาธิสภาพของภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก

เชื่อว่าเนื้องอกที่มีภาวะกระดูกอ่อนมีการสร้างสารที่เรียกว่าฟอสฟาเทินิน (phosphatanins) ซึ่งเป็นสารที่มีผลต่อการควบคุมสมดุลของฟอสฟอรัสในร่างกาย โดยปัจจุบันคิดว่าสารที่เป็นกระบวนการหลักที่อธิบายการเกิดภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกคือ FGF23(5) โดยเชื่อว่ามีผล

1. ทำให้มีการลดลงของ Na-Pi2a และ Na-Pi2C (sodium-phosphate cotransporters) เกิดการดูดกลับฟอสฟอรัสที่บริเวณท่อไตส่วนต้นลดลง⁽³⁾
2. ทำให้ระดับ active vitamin D ลดลง
3. ลด active vitamin D และทำลาย 25-ไฮดรอกซีวิตามินดี

นอกจากนี้ FGF23 ยังมีผลโดยตรงในการยับยั้งการหลั่งของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และผลทางอ้อมจากการลดระดับของ 1,25(OH)D แต่อย่างไรก็ตามผลของ FGF23 ที่สูงจะทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำลงจนเกิดการกระตุ้นพาราไทรอยด์ฮอร์โมนตามมา^(3,6,7)

อาการและอาการแสดง

เนื้องอกส่วนมาก มักเป็นเนื้องอกที่มีขนาดเล็กและโตช้า พบได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย มักพบที่รยางค์และบริเวณศีรษะ^(8,9) พบได้ทุกช่วงอายุ แต่พบอายุเฉลี่ยที่ประมาณ 40-45 ปี และพบเท่ากันทั้งสองเพศ^(9,10) ส่วนมากมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดเมื่อย

กล้ามเนื้อ ปวดกระดูกหรือกระดูกหักง่าย พบว่าอาการปวดกระดูกเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยโดยเริ่มจากรยางค์ส่วนล่าง กระดูกสันหลัง กระดูกต้นขา กระดูกซี่โครง และกระดูกเชิงกรานซึ่งพบเป็นตำแหน่งที่พบกระดูกหักได้บ่อย⁽⁸⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางเดินหายใจตีบแคบเนื่องจากการยุบของช่องอกจากกระดูกซี่โครงหัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการมานาน การตรวจร่างกายพบว่ามีกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยเฉพาะบริเวณต้นแขนและต้นขา กล้ามเนื้อลีบลง กระดูกสันหลังผิดรูปหรือส่วนสูงลดลงซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50^(8,9,11) โดยการตรวจร่างกายอาจไม่พบก้อนเนื้อที่ผิดปกติเนื่องจากก้อนเนื้องอกมักมีขนาดเล็ก ผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการออกันในโพรงจมูกหรืออาการเลือดออกทางจมูกจากก้อนที่บริเวณศีรษะ โดยเฉพาะหลังโพรงจมูก จะเห็นได้ว่าอาการและอาการแสดงของโรคเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการวินิจฉัยหลังจากเริ่มมีอาการเฉลี่ยที่ประมาณ 2.5 ปี โดยมีรายงานระยะเวลานานที่สุดประมาณ 7 ปี^(9,12)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยทุกรายจะมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ และร้อยละ 60 ของผู้ป่วยจะมีระดับฟอสฟอรัสต่ำแบบรุนแรง (ฟอสฟอรัสในเลือดน้อยกว่า 0.50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)⁽¹³⁾ ส่วนระดับแคลเซียมในเลือดส่วนมากอยู่ในเกณฑ์ปกติแต่สามารถพบระดับต่ำได้ (ตารางที่ 1)

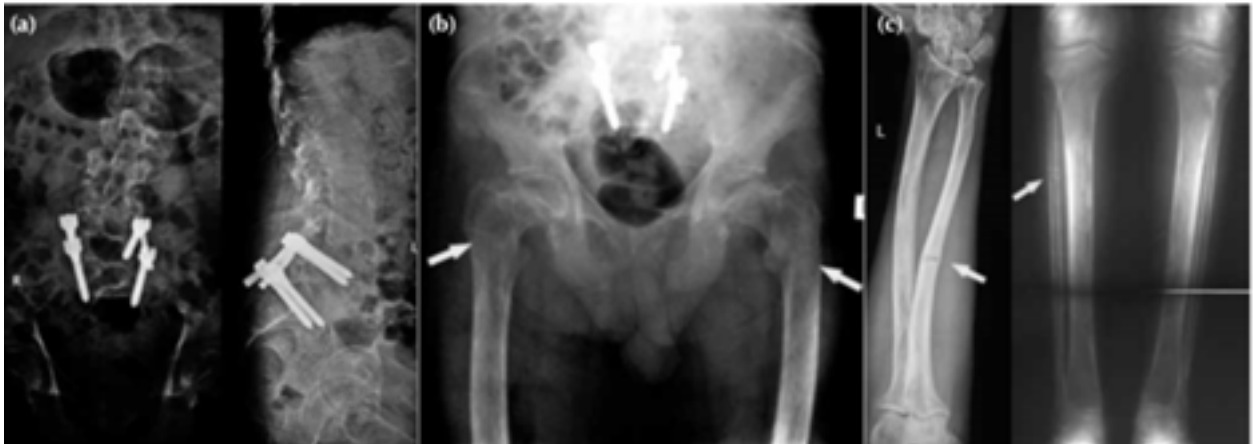
ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อมีระดับของ FGF23 ในร่างกายที่เพิ่มขึ้น ดัดแปลงจาก Shima-da T, Fukumoto S. Chapter 10. FGF23 AS A NOVEL THERAPEUTIC TARGET ⁽¹⁴⁾

	ผลรวดเร็ว (Rapid action)	ผลระยะยาว (long term action)
Blood phosphate level	ต่ำ	ต่ำมาก
Urinary phosphate excretion	เพิ่มเล็กน้อย	เพิ่มขึ้นชัดเจน
1,25-(OH)2D level	ต่ำ	ต่ำหรือปกติที่ค่อนข้างต่ำ (low normal)
iPTH level	ต่ำ	สูง
Bone mineralisation	ไม่เปลี่ยนแปลง	ลดลงรุนแรง
Growth plate structure	ไม่เปลี่ยนแปลง	Moderately disorganized

ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา

การตรวจทางรังสีวิทยาจะพบ generalized osteopenia, vertebral double concave deformation, pelvis deformities และอาจพบ pseudofracture line ได้ แต่อย่างไรก็ตามเนื้องอกชนิดที่

มีการสร้างสาร FGF23 มักพบมีขนาดเล็กและอยู่ภายในกระดูก จึงอาจพบได้ยากจากภาพถ่ายทางรังสีปกติ (รูปที่ 2) นอกจากนี้อาจพบมวลกระดูกที่ลดลงจากการตรวจด้วย dual energy X-ray absorptiometry (DXA)



รูปที่ 2 : แสดง (a) กระดูกกระดูกสันหลังยุบภายหลังได้รับการผ่าตัดที่ตำแหน่ง L5-S1, (b) ปุ่มกระดูกต้นขาปลายบนหักทั้งสองข้าง และ (c) looser's zone ที่ shaft of fibula, คัดลอกจาก Sciubba DM, Petteys RJ, Shakur SF, et.al. En bloc spondylectomy for treatment of tumor-induced osteomalacia. Journal of Neurosurgery Spine. 2009; 11:600–604. ⁽¹⁵⁾

การวินิจฉัยแยกโรค

ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น ๆ ที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ (รูปที่ 3) โดยแบ่งเป็น

1. FGF23 mediated เกิดจาก FGF23 สูงกว่าปกติ โดยพบได้ทั้ง

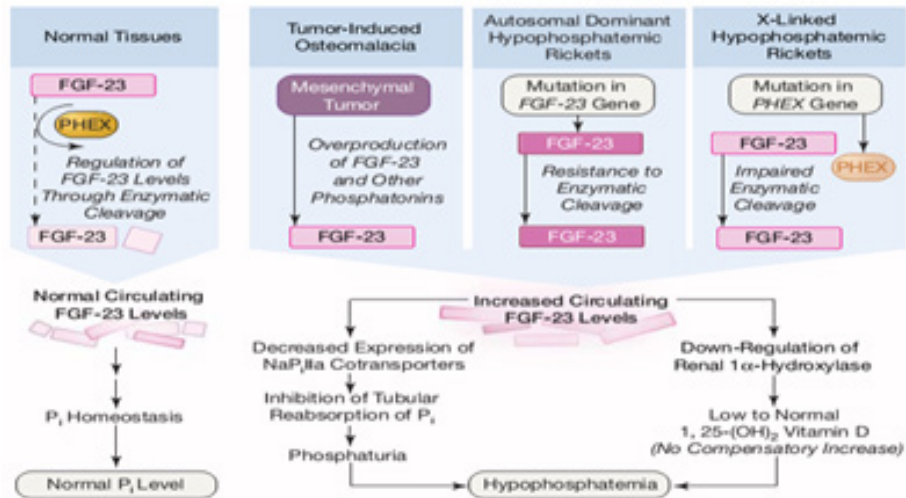
1.1 Congenital เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้ระดับ FGF23 สูงขึ้น ผู้ป่วยส่วนมากมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก โดยโรคที่ต้องคิดถึงได้แก่

i. X-linked hypophosphatemia (XLH)

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน PHEX ส่งผลให้ระดับ FGF23 เพิ่มสูงขึ้น

ii. Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets (ADHR) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน FGF23 ทำให้โปรตีนทนต่อการถูกทำลาย

iii. Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets (ARHR) เกิดจาก dentin matrix protein-1 (DMP-1) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งสร้าง FGF23 เสียไป หรือทำให้เกิดความผิดปกติของการตัด FGF23



รูปที่ 3 : แสดงกลไกของโรคต่างๆ ที่มีผลต่อระดับ FGF23 ทำให้ FGF23 สูงขึ้น มีผลต่อการขับฟอสฟอรัสทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นและมีการสร้าง 1,25(OH)2D ลดลง, คัดลอกจาก Jan de Beur SM. Tumor-Induced Osteomalacia. JAMA 2005;294(10):1260-7 (16)

1.2 Acquired มักพบในผู้ใหญ่ เช่น ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (TIO)

2. FGF23 non-mediated ได้แก่ ความผิดปกติของกลไกการควบคุมพาราไทรอยด์ฮอร์โมนหรือไตผิดปกติทั้งจากโรคทางพันธุกรรมและสาเหตุอื่น โดยพบว่ายาและสารพิษทำให้เกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นที่เรียกว่า Fanconi syndrome ซึ่งพบเป็นสาเหตุหลักของภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ

ดังนั้นการซักประวัติและตรวจร่างกาย เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยแยกสาเหตุของโรคได้ กล่าวคือ ควรซักประวัติครอบครัว ระยะเวลาที่เริ่มมีความผิดปกติ

ทบทวนสมุดบันทึกการเจริญเติบโต ตรวจสอบความผิดปกติของฟัน ซักประวัติยาและสารพิษที่อาจทำให้เกิดความผิดปกติของท่อไตได้ เช่น ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ยาเคมีบำบัด (โดยเฉพาะยากลุ่มซิสพลาติน) tenofovir การสัมผัสโลหะหนัก เช่น แคดเมียม ตะกั่ว และอาร์ซีนิก หรือจากโรคที่มีความผิดปกติของโปรตีนในเลือดเป็นต้น

การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

1. การตรวจยืนยันการเสียฟอสฟอรัสทางไต

ผู้ป่วยจะตรวจพบมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ โดยระดับฟอสฟอรัสจะขึ้นกับอายุ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าปกติของระดับฟอสฟอรัสในเลือดที่มีค่าเทียบกับช่วงอายุ^(17,18)

อายุ	เพศชาย (มิลลิโมล/ลิตร)	เพศหญิง (มิลลิโมล/ลิตร)
25-35 ปี	1.00-1.35	0.96-1.44
45-55 ปี	0.90-1.35	0.88-1.42*
65-75 ปี	0.80-1.35	0.80-1.35

*ก่อนหมดประจำเดือน

เด็ก

Age	(มิลลิโมล/ลิตร)
แรกเกิด	1.43-3.43
3 เดือน	1.48-3.30
6 เดือน	1.15-2.60
2-15 ปี	1.15-2.44

ค่า TMP สูงในเด็กและลดลงหลังจากอายุ 20 ปี

การตรวจยืนยันการเสียฟอสฟอรัสทางไต มีดังนี้

1.1 24-hour urine phosphate ใช้ตรวจสอบปริมาณของฟอสฟอรัสที่ถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง ข้อเสียคือ ตรวจยาก ใช้เวลานาน และการกินยาบางชนิดเป็นประจำ เช่น diltiazem, diuretics, aspirin และกลุ่มยาฮอร์โมนชนิดต่างๆ ส่งผลให้มีการตรวจพบค่าฟอสฟอรัสในปัสสาวะที่เบี่ยงเบน ค่าปกติของ urine phosphorus ให้ยึดตามค่าที่ได้ระบุไว้ในใบรายงานผลการตรวจปัสสาวะ รวมไปถึงค่าปกติทั่วไปของ urine phosphorus จะอยู่ที่ 0.9-1.3 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง หากค่ามากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดถึงว่าน่าจะมีการสูญเสียฟอสฟอรัสออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น

1.2 Fraction excretion of phosphate (FE phosphate) เป็นการคำนวณสัดส่วนของฟอสฟอรัสที่มีการกรองผ่านโกลเมอรูลัส โดยการเก็บ random urine แล้วคำนวณโดยใช้อัตราส่วน clearance of phosphate/creatinine clearance

$$FEPO_4 = \frac{[PO_4 \text{ (Urine)} \times \text{Creatinine (Serum)}]}{[PO_4 \text{ (Serum)} \times \text{Creatinine (Urine)}]} \times 100$$

หากค่าที่สูงกว่าร้อยละ 5 แสดงถึงภาวะ renal related hypophosphatemia

1.3 Percent tubular reabsorption of phosphate (%TRP) การคำนวณหาค่าการดูดฟอสฟอรัสกลับที่ท่อไตโดยการเก็บปัสสาวะและตรวจเลือดหลังจากงดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนการตรวจควรให้ผู้ป่วยงด phosphate supplementation การแปลผลในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอ่อนจะพบค่า %TRP ลดลงจนน้อยกว่าร้อยละ 50

$$TRP = 1 - \frac{\text{Serum creatinine} \times \text{Urine phosphate}}{\text{Urine creatinine} \times \text{Serum phosphate}}$$

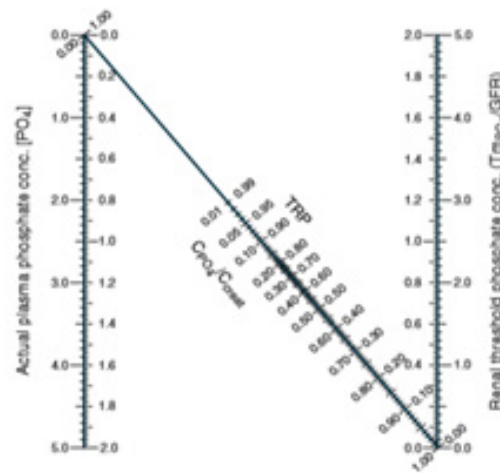
1.4 Tubular maximum reabsorption of phosphate /GFR (TmP/GFR) เป็นการคำนวณความสามารถในการเก็บฟอสฟอรัสของร่างกาย สามารถตรวจได้ 2 วิธี คือ

1.4.1 การตรวจด้วยการคำนวณ TRP ปัจจุบันถือเป็นวิธีที่แนะนำเนื่องจากทำได้ไม่ยุ่งยากการคำนวณต้องอาศัยค่า TRP โดยหากคำนวณแล้ว TRP น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.86 ให้ใช้สูตร $TmP/GFR = TRP \times \text{serum phosphate}$ เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างการดูดกลับฟอสฟอรัสและระดับฟอสฟอรัสในเลือดจะเป็นไปในแนวเส้นตรง และหาก TRP มากกว่า 0.86 ความสัมพันธ์ระหว่างการดูดกลับฟอสฟอรัสและระดับฟอสฟอรัสในเลือดจะเป็นไปในแนวเส้นโค้งให้ใช้สูตร

$$TmP / GFR = \text{serum phosphate} \times \frac{0.3 \times TRP}{1 - (0.8 \times TRP)}$$

1.4.2 การใช้ normogram โดยวัดจากระดับฟอสฟอรัสและครีเอตินินในเลือด (รูปที่ 4)

ค่าปกติของ TmP/GFR จะเท่ากับค่าปกติของระดับฟอสฟอรัสในเลือดในหน่วยเดียวกัน โดยแนะนำการเก็บปัสสาวะครั้งที่สองตอนเช้าช่วงกลางของปัสสาวะ และเก็บเลือดตรวจในเวลาเดียวกัน หลังจากมีการอดอาหารอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง ก่อนการตรวจควรให้ผู้ป่วยงด phosphate supplementation การนำเอาค่า GFR มาหาร TmP เพื่อเป็นการเพิ่มความน่าเชื่อถือในกรณีคนที่มีมวลของร่างกายน้อย (lean body mass) ซึ่งวิธีดังกล่าวมีความแม่นยำแต่การตรวจทำได้ยุ่งยาก การแปลผลในผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกอ่อนจะพบค่า Tmp/GFR ลดลงจนน้อยกว่าร้อยละ 50 ในค่าปกติ



รูปที่ 4: แสดง normogram for renal threshold phosphate concentration, คัดลอกมาจาก Walton RJ, Et.al, Lancet 1975;2:309-310.⁽¹⁹⁾

2. การตรวจวัดระดับ FGF23

ปัจจุบันสามารถวัดระดับ FGF23 ในเลือดด้วยวิธีอิลูซา (ELISA) ถือเป็นตัวยืนยันการวินิจฉัยและเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของโรค ระดับ FGF23 ที่มีค่าสูงกว่าปกติพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกอ่อนโดยพบว่า ระดับของ intact FGF23 (iFGF23) มีรายงานในช่วงตั้งแต่ 44.1-14,922.3 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร (pg/mL)^(20,21) และพบว่าระดับของ FGF23 มีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้องอก⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การลดลงของระดับ FGF23 เกิดขึ้นทันทีภายหลังการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่สงสัยออก มีรายงานที่พบว่าระดับของ FGF23 ในเลือดลดลงเร็วสุดคือ 2 ชั่วโมงภายหลังการตัดเนื้องอก ซึ่งเท่ากับค่าครึ่งชีวิตของ FGF23 ในร่างกายมนุษย์^(20,22) จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้มีการใช้ระดับของ FGF23 เป็นตัวบอกความสำเร็จในการผ่าตัด รวมไปถึงการบอกการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัด^(20,21)

3. การตรวจเพื่อหาตำแหน่งของเนื้องอก

สาเหตุของภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกส่วน

ใหญ่มักเกิดจากเนื้องอกชนิด mesenchyme หรือเนื้องอกกระดูก ส่วนมากมีขนาดเล็ก โตช้า พบได้ในทุกตำแหน่งของร่างกาย ตำแหน่งที่มักพบคือ บริเวณรยางค์ ศีรษะ heel pads, thigh, popliteal fossa, acetabulum, greater trochanter, distal femur, fibula head และ vertebral body^(23,24) นอกจากนี้ยังพบบ่อยใน craniofacial sinuses สามารถพบภาวะกระดูกอ่อนจาก paraneoplastic syndrome ของมะเร็งระยะลุกลามได้เช่นกัน โดยมะเร็งที่มักพบคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งต่อมลูกหมาก หากได้รับการวินิจฉัยและตัดก้อนเนื้องอกออกได้สำเร็จจะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรค แพทย์จึงพยายามตรวจหาเนื้องอกด้วยวิธีต่างๆ โดยปัจจุบันการส่งตรวจแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

3.1 การตรวจทางกายวิภาค (Anatomical imaging) เช่น การตรวจ CT scan และ MRI เนื่องจากเนื้องอกมีขนาดเล็กและสามารถพบได้ทุกส่วนของร่างกาย ปัจจุบันไม่แนะนำให้นำมาใช้เป็นวิธีแรกเนื่องจากข้อเสียที่ใช้เวลาในการตรวจนาน มีราคา

แพ่ง และอาจไม่พบเนื้องอก แต่แนะนำให้ทำการตรวจภายหลังจากการตรวจที่สงสัยตำแหน่งของเนื้องอกด้วยวิธีอื่นแล้ว⁽²⁵⁾

3.2 การตรวจการทำงาน (Functional imaging) เนื่องจากเนื้องอกกลุ่มนี้มักมี somatostatin receptor ทำให้สามารถตรวจได้ด้วยสารเภสัชรังสีที่คล้ายกับโซมาโตสแตตินได้⁽²⁶⁾ วิธีนี้จะทำให้สามารถตรวจได้ทั่วร่างกาย ปัจจุบันจึงแนะนำให้ทำการตรวจทั้ง functional และ anatomical imaging เพราะสามารถพบตำแหน่งของเนื้องอกที่เป็นสาเหตุของภาวะกระดูกอ่อนได้มากกว่าร้อยละ 80 ปัจจุบันมีวิธีการติดตามที่บ่งชี้กับเทคนิคการถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่นำมาใช้ในการหาตำแหน่งของเนื้องอกที่เป็นสาเหตุของภาวะกระดูกอ่อนหลายวิธี ดังนี้ เช่น Technetium^{99m} sestamibi scintigraphy, ¹¹¹Indium octreotide scintigraphy with SPECT, Technetium^{99m} octreotide with Single Photon Emission Computed Tomography (octreo-SPECT), F-18 fluorodeoxyglucose Positron Emission tomography with computed tomography (18-FDG-PET/CT), Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) โดยใช้สารเภสัชรังสี ⁶⁸Ga-radiolabeled DOTA-conjugated peptide เช่น DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE เนื่องจากสารเภสัชรังสีที่ใช้ในการติดกับสารที่ทำการตรวจสอบเป็นสารกัมมันตรังสี ที่จำเป็นต้องมีวิธีเฉพาะในการเตรียมสาร ทำให้การตรวจอาจยังไม่แพร่หลาย จึงแนะนำว่าการตรวจใช้ได้ตามแต่ละประเทศที่สามารถตรวจได้ นอกจากนี้หากผลตรวจพบเนื้องอกจาก functioning imaging แนะนำให้ทำการตรวจทางกายวิภาคเพื่อใช้ระบุตำแหน่งของก้อนกรณี

ที่เตรียมตัวผู้ป่วยก่อนทำการผ่าตัด และยังพบว่าขนาดของก้อนเนื้องอกสัมพันธ์กับระดับของ FGF23 อีกด้วย⁽¹³⁾

3.3 Whole body venous sampling พบว่าประมาณร้อยละ 2 ของเนื้องอกมีตำแหน่งความผิดปกติมากกว่า 1 ตำแหน่ง^(9,27) หรือตรวจไม่พบตำแหน่งของเนื้องอกทั้งจากการตรวจทาง functioning และ anatomical imaging โดยหลักการคือ เก็บเลือดเพื่อวัดระดับ FGF23 จากตำแหน่งทั่วร่างกาย หากพบว่ามีระดับของ FGF23 ในเส้นเลือดตำแหน่งใดที่สูงกว่าเส้นเลือดส่วนปลายมากกว่าหรือเท่ากับ 1.6 เท่า⁽²⁸⁾ แสดงว่าบริเวณที่เส้นเลือดดังกล่าวไปเลี้ยงน่าจะมีเนื้องอกที่มีการสร้าง FGF23 กรณีที่ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจทั้ง functioning และ anatomical imaging จะเป็นการทำในรูปแบบ blind sampling อาศัยการแปลผลเช่นเดียวกัน และแนะนำว่าต้องกลับไปมองพยาธิสภาพในตำแหน่งที่พบระดับของ FGF23 ที่สูงอีกครั้ง ปัจจุบันยังไม่มี protocol ที่ชัดเจน วิธีดังกล่าวสามารถพบตำแหน่งของเนื้องอกได้ตั้งแต่อายุ 67-83 แต่พบว่ยังไม่มีความชัดเจนเนื่องจากเป็นวิธีที่ invasive และไม่ได้แพร่หลาย^(23,29) นอกจากนี้ยังมีการทำ aspirate เนื้องอกในตำแหน่งที่สงสัยจากการตรวจทาง functioning และ anatomical imaging แล้วทำการส่งตรวจระดับของ FGF23 และการส่งตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อมองหาลักษณะของ phosphaturic mesenchymal tumor⁽¹⁵⁾

ซึ่งหากไม่สามารถพบตำแหน่งของเนื้องอกจากการตรวจด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้น อาจพิจารณาทำการตรวจซ้ำทุก 1-2 ปี เนื่องจากเนื้องอกส่วนมากมักโตช้า

การรักษา

1. การผ่าตัดเนื้องอกออกเป็นการรักษาที่ดีที่สุด โดยวิธีการผ่าตัดแบ่งได้เป็น

1.1 การผ่าตัดแบบบริเวณกว้าง (resection with wide margins) เป็นวิธีที่แนะนำว่าควรทำเพื่อให้สามารถนำเนื้องอกออกได้ทั้งหมด อัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยมาก

1.2 การตัดบางส่วน (segmental resection) เหมาะสำหรับกรณีเนื้องอกอยู่บริเวณ long bone โดยความสำเร็จในการเอาเนื้องอกออกอยู่ที่ร้อยละ 80 และพบการกลับเป็นซ้ำน้อยมาก

1.3 การ curettage สามารถทำใน long bone การ curettage จะใช้ในกรณีที่ตำแหน่งของเนื้องอกอยู่ใกล้กับตำแหน่งของข้อต่อ โดยความสำเร็จในการเอาเนื้องอกออกอยู่ที่ร้อยละ 67 ในขณะที่อัตราการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัดของการ curettage พบประมาณร้อยละ 50⁽⁵⁰⁾

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด มักจะหายขาดและมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดกลับสู่ปกติในเวลาหลังผ่าตัดประมาณ 2-5 วัน ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 จะพบระดับฟอสฟอรัสกลับมาปกติภายใน 5 วันหลังผ่าตัด⁽⁹⁾ ส่วนระดับ FGF23 กลับมาปกติในระยะเวลาประมาณ 45 นาทีตามค่าครึ่งชีวิตของ FGF23 โดยมีรายงานเร็วที่สุดคือ 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัด⁽³⁰⁾ และระดับ 25(OH)D หรือ active vitamin D มักจะกลับสู่ระดับปกติด้วยเช่นกัน ส่วนการซ่อมแซมกระดูกจะเกิดขึ้นที่หลังผ่าตัดแต่ใช้เวลามากกว่า 1 ปี ถึงจะเห็นความเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

2. การฉายแสง มีรายงานว่ามีการนำ radiofrequency ablation (RFA) มาใช้ในการรักษาภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็ก ขอบเขตชัดเจน และอยู่ในตำแหน่งที่ยากต่อการผ่าตัด พบว่าตอบสนองดีในการรักษา⁽³¹⁾ และใช้เวลาในการพักฟื้นน้อยกว่าและภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดน้อย

กว่า แต่อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลในการติดตามผลการรักษาในระยะยาว

3. การใช้ยา ในกรณีที่ไม่สามารถหาเนื้องอกที่เป็นสาเหตุได้พบหรือไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ ปัจจุบันมียาที่สามารถนำมาใช้รักษาภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกหลายชนิด ได้แก่

3.1 ฟอสฟอรัส (Phosphate supplement) ขนาด 15-60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน หรือประมาณ 1-3 กรัมต่อวันของ elemental phosphorus แนะนำแบ่งให้วันละ 4-6 ครั้ง เนื่องจากฟอสฟอรัสถูกดูดซึมและถูกขับออกจากร่างกายได้เร็ว เป้าหมายระดับฟอสฟอรัสคือ lower end of age-appropriate normal range^(4,32) โดยผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้คือ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน จึงแนะนำให้แบ่งให้ในปริมาณน้อยและให้พร้อมมื้ออาหาร แต่ห้ามให้พร้อมกับอาหารประเภทที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบหลัก โดยในช่วงสัปดาห์แรกหลังการรักษา ควรเจาะตรวจเลือดเพื่อทำการปรับยา การให้ฟอสฟอรัสเสริมในปริมาณที่สูงเกินเป้าหมายทำให้เกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) จาก chronic hyperphosphatemia ที่ทำให้ลดระดับแคลเซียมในเลือดจนมีการกระตุ้นการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้นทำให้มี parathyroid hyperplasia จนเกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงแบบทุติยภูมิ^(4,33)

3.2 วิตามินดี โดยต้องให้ในรูปแบบ active หรือ semi-active vitamin D (Calcitriol or alfacalcidol) เพื่อเพิ่มการดูดซึมฟอสฟอรัสทางลำไส้เล็ก ขนาดแนะนำคือ 15-60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน โดยเริ่มจาก 1.5 ไมโครกรัมต่อวันในผู้ใหญ่ และปรับขนาดให้ได้ตามเป้าหมายคือ PTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่การแปลผลต้องระวัง เนื่องจาก PTH ที่สูงอาจเกิดจากการได้รับ phosphorus replacement ได้ และการให้มากเกินไปจะเพิ่มความเสี่ยงเรื่อง

นิวในทางเดินปัสสาวะ

3.3 แคลเซียม แนะนำให้ผู้ป่วยที่มี severe bone disease ในช่วงแรกเท่านั้น และควรหยุดเมื่อ กระบวนการซ่อมแซมกระดูกดีขึ้น

3.4 Calcium-sensing receptor agonist (Cinacalcet) เนื่องจาก FGF23 ต้องอาศัยพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในการทำงาน ดังนั้นการลดระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในร่างกาย⁽³⁴⁾ จะทำให้ FGF23 ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ซึ่ง cinacalcet มีข้อมูลการนำมาใช้พบว่า ในผู้ป่วยภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกที่ได้รับการรักษาด้วย cinacalcet สามารถเพิ่ม %TRP ลดปริมาณฟอสฟอรัสทดแทน และเพิ่มกระบวนการซ่อมแซมกระดูกได้ อย่างไรก็ตามยาไม่ช่วยยับยั้งการหลั่ง FGF23 จากเนื้องอก

3.5 โบโรซูแมป (burosumab) หรือ KRN23 เป็น monoclonal antibody ชนิด IgG1 ต่อ FGF23 ผลข้างเคียงที่อาจพบคือ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา อาการปวดศีรษะ^(35,36) อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มี ยาวางจำหน่ายในประเทศไทย

3.6 ยากลุ่ม molecular targeted therapy กำลังอยู่ในช่วงการศึกษาและพัฒนา

3.7 Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) นำมาใช้เป็นทางเลือกในกรณีที่มีการผ่าตัดเนื้องอกทำได้ยาก โดยใช้หลักการคือ ติดสารกัมมันตรังสีที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้องอกเข้าไปกับสารเภสัชรังสีแล้วนำไปรวมกับเปปไทด์ หลังจากนั้นฉีดสารดังกล่าวเข้าไปในกระแสเลือด สารกัมมันตรังสีและเภสัชรังสีนั้นก็ผ่านเข้าไปทำลายเนื้องอก⁽³⁷⁾

การตรวจติดตาม

แนวทางในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาเมื่อสงสัยภาวะ TIO และการตรวจติดตาม มีดังนี้ (รูปที่ 5)

1. ช่วงก่อนทำการรักษา ควรทำ renal ultrasound เป็นพื้นฐานก่อนการรักษาเพื่อเฝ้าระวังภาวะเรื่องนี้
2. ช่วงระหว่างการรักษาแนะนำตรวจติดตามทุก 3 เดือน

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส พาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือด และ ALP

2. การตรวจปัสสาวะ โดยการตรวจปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะ แนะนำการตรวจจากปัสสาวะครั้งที่สองหลังตื่นนอน (urine calcium, urine creatinine) ผลการตรวจปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะ แนะนำตรวจเพื่อทำการปรับระดับของวิตามินดี

- i. ถ้า Uca/UCr มากกว่าเท่ากับ 0.2 แนะนำให้ทำการตรวจ urine hemoglobin และ 24 hrUca หากพบว่า urine hemoglobin เป็นผลบวก หรือ 24 hrUca สูงแนะนำให้ลดขนาดของ calcitriol (active vitamin D)

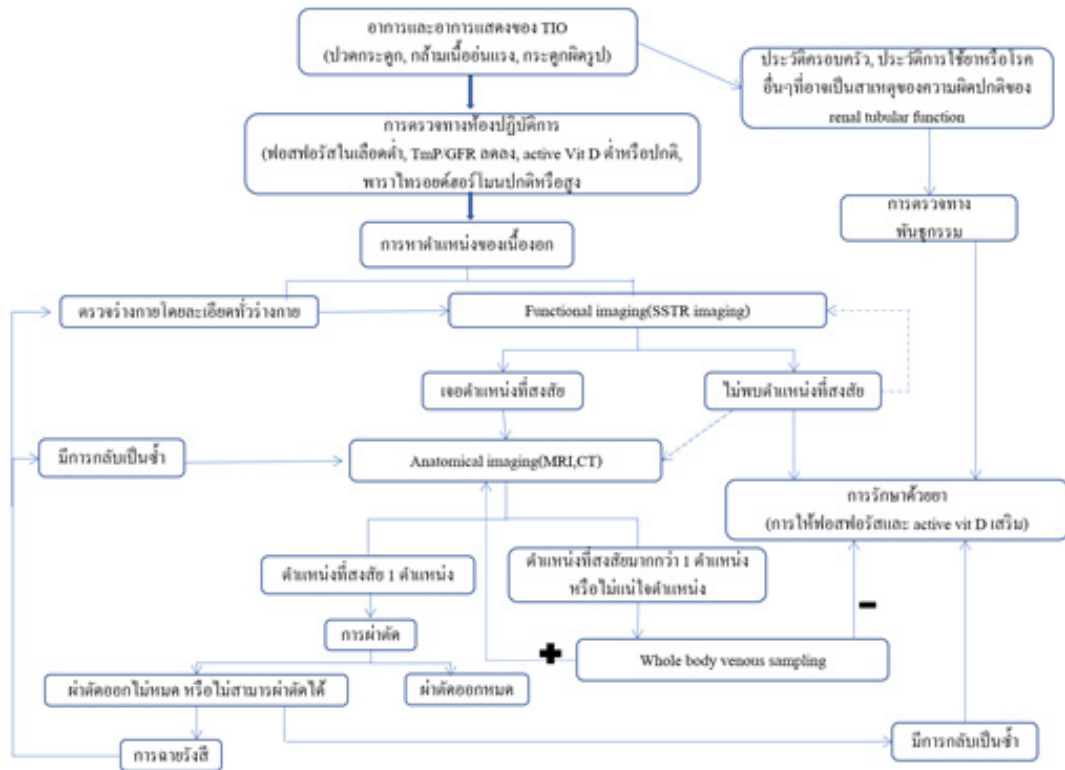
- ii. ถ้า Uca/UCr น้อยกว่า 0.2 โดยระดับของฟอสฟอรัสและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในเป้าหมายแนะนำให้คงขนาดเดิม

3. ในกรณีที่ยังไม่สามารถหาตำแหน่งของเนื้องอกได้ แนะนำให้ตรวจร่างกายทุกครั้งที่มาพบแพทย์ และแนะนำการตรวจ functional imaging ที่สามารถตรวจได้ในแต่ละประเทศทุก 1-2 ปี

3. ช่วงภายหลังการรักษา หากการผ่าตัดสามารถเอาเนื้องอกออกได้หมด อัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างต่ำ แนะนำตรวจระดับพอสฟอรัสอย่างน้อยปีละครั้ง แต่หากในตำแหน่งที่คิดว่าไม่สามารถเอาเนื้องอกออก

หมดแนะนำให้ตรวจเหมือนผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัด

แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติชัดเจนในภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก



รูปที่ 5 : แสดงแนวทางในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาเมื่อสงสัยภาวะ TIO

พยากรณ์ของโรค

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกมักพบในเนื้องอกที่ไม่ใช่เนื้อร้าย การรักษาโดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกที่เป็นสาเหตุออกทำให้อาการหายได้ โดยระดับฟอสฟอรัสจะกลับมาปกติภายในเวลา 2-7 วัน อาการปวดกระดูกจะค่อยๆบรรเทาและหายไปประมาณ 1-2 เดือนหลังจากเอาเนื้องอกออก ผลการตรวจทางรังสี เช่น looser zones or pseudofractures จะพบมีการเปลี่ยนแปลงประมาณ 6 เดือนหลังการผ่าตัด⁽³⁸⁾ โดยอัตราการกลับเป็นซ้ำภายหลังจากการผ่าตัดที่เอาเนื้องอกออกหมดพบน้อยมาก นอกจากนี้จากการศึกษาผ่านมาพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถตรวจพบตำแหน่งของเนื้องอกในการตรวจครั้งแรก แต่ภายหลังจากติดตามการตรวจทุก 1-2 ปีพบว่าสามารถพบตำแหน่งของเนื้องอกได้ และผลการรักษาก็ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ตรวจพบเนื้องอกตั้งแต่แรก

บทวิจารณ์

กระดูกอ่อนจากเนื้องอกเป็นภาวะที่เกิดจากการมีเนื้องอกที่สร้างสาร FGF23 ทำให้สูญเสียฟอสฟอรัสที่ไตเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับของฟอสฟอรัสในเลือดต่ำลง เนื้องอกส่วนมากมีขนาดเล็กและพบได้ทุกตำแหน่งในร่างกาย การตรวจด้วย anatomical imaging อาจไม่พบความผิดปกติ จึงมีการนำ functional imaging มาช่วยในการหาตำแหน่งของเนื้องอก เนื่องจากเนื้องอกส่วนมากมี somatostatin expression การรักษาที่ดีที่สุดคือการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก จะสามารถทำให้ระดับฟอสฟอรัสและกระบวนการสร้างกระดูกกลับเป็นปกติได้ ในผู้ป่วยบางรายที่ตรวจไม่พบตำแหน่งของเนื้องอกควรได้รับการตรวจติดตามเพื่อมองหาตำแหน่งของเนื้องอกควบคู่กับการรักษาด้วยฟอสฟอรัส และ active vit D เสริมอย่างเหมาะสม เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคและการรักษาให้น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:497–503.
2. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2009;40:82–91.
3. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Ren Physiol* 2009;297(2):F282–91.
4. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul13; 3:17044. doi:10.1038/nrdp.2017.44
5. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1645–9.

6. Bai X, Miao D, Xiao S, Qiu D, St-Arnaud R, Petkovich M, et al. CYP24 inhibition as a therapeutic target in FGF23-mediated renal phosphate wasting disorders. *J Clin Invest* 2016;126:667–80.
7. Koizumi M, Komaba H, Fukagawa M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23 Klotho axis. *Contrib Nephro* 2013;180:110–23.
8. Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J* 2017;64:675–83.
9. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res* 2012;27:1967–75.
10. Gonzalez G, Baudrand R, Sepulveda MF, Vucetich N, Guarda FJ, Villanueva P, et al. Tumor-induced osteomalacia: experience from a South American academic center. *Osteoporos Int* 2017;28:2187–93.
11. Ledford CK, Zelenski NA, Cardona DM, Brigman BE, Eward WC. The phosphaturic mesenchymal tumor: why is definitive diagnosis and curative surgery often delayed? *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:3618–25.
12. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Malhotra G, Sankhe SS, Bandgar T, et al. Tumor-induced osteomalacia: a single center experience. *Endocr Pract* 2011;17(2):177–84.
13. Pal R, Bhadada SK, Singhare A, Bhansali A, Kamalanathan S, Chadha M, et al. Tumor-induced osteomalacia: experience from three tertiary care centres In India. *Endocr Connect* 2019;8: 266–76.
14. Shimada T, Fukumoto S. FGF23 as a novel therapeutic target. *Adv Exp Med Biol* 2012;728: 158–70.
15. Sciubba DM, Petteys RJ, Shakur SF, Gokaslan ZL, McCarthy EF, Collins MT, et al. En bloc spondylectomy for treatment of tumor-induced osteomalacia. *J Neurosurg Spine* 2009;11:600–4.
16. Jan de Beur SM. Tumor-Induced Osteomalacia. *JAMA* 2005; 294(10): 1260–7.
17. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 6):631–56.
18. Payne RB. Renal Tubular reabsorption of phosphate, (TmP/GFR): indications and interpretation. *Clin Biochem* 1998;35:201–6.

19. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram of deviation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975;2:309-10.
20. Xia WB, Jiang Y, Li M, Xing XP, Wang O, Hu YY. Levels and dynamic changes of serum fibroblast growth factor 23 in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1158-62.
21. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008;42:1235-9.
22. Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH, Chang R, Royal RE, Sherry RM, et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2374-7.
23. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, Brillante BA, Cutler Peck CM, Wodajo FM, et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* 2011;26(6):1295-302.
24. Gandhi GY, Shah AA, Wu KJ, Gupta V, Shoraka AR. Tumor-induced osteomalacia caused by primary fibroblast growth factor 23 secreting neoplasm in axial skeleton: a case report. *Case Rep Endocrinol*. 2012 Dec 17. doi: 10.1155/2012/185454.
25. Avila NA, Skarulis M, Rubino DM, Doppman JL. Oncogenic osteomalacia-lesion detection by MR skeletal survey. *Am J Roentgenol* 1996;167:343-5.
26. Houang M, Clarkson A, Sioson L, Elston MS, Clifton-Bligh RJ, Dray M, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors show positive staining for somatostatin receptor 2A (SSTR2A). *Hum Pathol* 2013;44:2711-8.
27. Higley M, Beckett B, Schmahmann S, Dacey E, Foss E. Locally aggressive and multifocal phosphaturic mesenchymal tumors: two unusual cases of tumor-induced osteomalacia. *Skeletal Radiology* 2015;44:1825-31.
28. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3979-82.
29. Van Boekel G, Ruinemans-Koerts J, Joosten F, Dijkhuizen P, van Sorge A, de Boer H. Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Eur J Endocrinol* 2008;158:431-7.
30. Wang H, Zhong D, Liu Y, Jiang Y, Qiu G, Weng X, et al. 2012 surgical treatments of tumor-induced osteomalacia lesions in long bones: seventeen cases with more than one year of follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1084-94.

31. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L. Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 2007;357(4):422-4.
32. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(3):R53-R77.
33. Clunie GP, Fox PE, Stamp TC. Four cases of acquired hypophosphataemic ('oncogenic') osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1415-21.
34. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4489-92.
35. Day AL, Gutiérrez OM, Guthrie BL, Saag KG. Burosumab in tumor-induced osteomalacia: a case report. *Joint Bone Spine* 2020;87(1):81-3.
36. Fukumoto S. Anti-fibroblast growth factor 23 antibody therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(4):46-51.
37. Basu S, Fargose P. 177Lu-DOTATATE PRRT in recurrent skull-base phosphaturic mesenchymal tumor causing paraneoplastic oncogenic osteomalacia: a potential therapeutic application of PRRT beyond neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Technol* 2016;44:248-50.
38. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92:131-55.