

Tumor-induced Osteomalacia

นพ. ปวีณ เกียรติวิริยะ

พ.อ.นพ. ชนปิติ สิริวรรณ

บทนำ

Tumor-induced osteomalacia (TIO) เป็น paraneoplastic syndrome ที่เกิดจากการหลั่ง fibroblast growth factor-23 (FGF23) ออกมามากผิดปกติ จากเนื้องอก phosphaturic mesenchymal tumor (PMT) (1, 2) ระดับ FGF23 ที่สูงขึ้นส่งผลให้เกิด renal phosphate wasting ร่วมกับลดการสังเคราะห์ 1,25-dihydroxy vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) ทำให้ intestinal phosphate absorption ลดลง นำไปสู่ภาวะ chronic hypophosphatemia ซึ่งส่งผลให้เกิด defective mineralization, osteomalacia, bone pain, fractures และ proximal muscle weakness ตามมา (1, 3)

ระบาดวิทยาและลักษณะทางพยาธิวิทยา

TIO จัดเป็นโรคหายาก โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 0.04–0.13 ต่อ 100,000 person-years และมีรายงานผู้ป่วยทั่วโลกน้อยกว่า 1,800 ราย (1, 2) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนมากมักได้รับการวินิจฉัยล่าช้า หรือวินิจฉัยขั้นต้นผิดพลาด เนื่องจากอาการแสดงไม่จำเพาะ และก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็ก

ก้อนเนื้องอกที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ คือ PMT ซึ่งมักมีขนาดเล็ก เป็น solitary tumor และส่วนใหญ่เป็น benign โดยพบ malignant PMT เพียง 1.7% เท่านั้น (1, 2) เนื้องอกสามารถพบได้ในทุกตำแหน่งของร่างกาย โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ soft tissues ของ extremities, appendicular skeleton, craniofacial bones และ paranasal sinuses (1, 2)

ลักษณะทาง histology ของ PMT จะพบ bland, round-oval to spindle cells ร่วมกับมี florid vascularization และการสร้าง extracellular matrix (ECM) ปริมาณมาก ซึ่งมักพบ grungy calcification (calcification in unusual grungy manner) (1) สำหรับการตรวจ immunoreactivity โดยทั่วไปไม่มี diagnostic value ค่อนข้างจำกัด แต่การย้อมติด somatostatin receptor 2A (SSTR2A) มีความไวสูง ซึ่งเป็นหลักการสำคัญในการนำ somatostatin receptor (SSR)-targeted imaging มาใช้ในการทำ tumor localization (1) ทั้งนี้ การตรวจพบการแสดงออกของทั้ง SSTR2A และ FGF23 ร่วมกันจะช่วยเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัย และในกรณีที่วินิจฉัยได้ยาก การย้อมติด SATB2, SSTR2A, ERG และ CD56 ร่วมกันสามารถช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย PMT ได้ (1)

พยาธิกำเนิด

กลไกของการเกิด FGF23 overproduction ใน tumor cells เกี่ยวข้องกับการเกิด fusion proteins ที่สำคัญ ได้แก่ fibronectin-FGFR1 fusion protein และ fibronectin-FGF1 fusion protein (1, 4) ร่วมกับการทำงานของ FGFR1 และ KLOTHO บนผิวเซลล์เนื้องอก จะทำให้เกิด FGFR1 activation และกระตุ้นการสร้าง FGF23 เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ FGF23 ที่หลั่งออกมายังสามารถย้อนกลับมากระตุ้น FGFR1-KLOTHO complex บน tumor cells และออกฤทธิ์ต่อ target cells ผ่าน FGFR1-KLOTHO complex เช่นเดียวกัน (1)

เมื่อระดับ FGF23 ในกระแสเลือดสูงขึ้น จะส่งผลต่อสมดุลฟอสเฟต และวิตามินดีผ่านกลไกหลักที่ไต และลำไส้ ดังนี้ (3)

1. **การออกฤทธิ์ที่ไต (Kidney):** FGF23 ออกฤทธิ์ที่ proximal renal tubules โดยลดการทำงานของโปรตีนขนส่งฟอสเฟตชนิด NPT2a และ NPT2c ส่งผลให้ phosphate reabsorption ลดลง
2. **การออกฤทธิ์ต่อเมแทบอลิซึมของวิตามินดี และลำไส้ (Intestinal tract):** FGF23 ยับยั้งเอนไซม์ 1α -hydroxylase และกระตุ้นเอนไซม์ 24-hydroxylase ที่ไต ส่งผลให้ระดับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ลดลง ทำให้ intestinal phosphate absorption ลดลง

การดูดกลับฟอสเฟตที่ไต และการดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้ที่ลดลงทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตต่ำเรื้อรัง นำไปสู่ defective mineralization, osteomalacia, bone pain, fractures และ muscle weakness (3)

อาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วย TIO มักมาด้วยอาการทางคลินิกที่แบ่งออกเป็น skeletal symptoms และ non-skeletal symptoms โดยอาการเด่นที่สุดในกลุ่ม skeletal symptoms คือ bone pain ซึ่งพบได้ถึง 97.1% อาการปวดมักไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งของก้อนเนื้องอก อาการแสดงทางกระดูกอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ pectus carinatum, kyphosis, fractures และ height loss ส่วน non-skeletal symptoms ที่สำคัญ ได้แก่ weakness (พบประมาณ 65–77%) และการตรวจพบ subcutaneous mass (1) สำหรับการตรวจภาพรังสีวิทยาอาจตรวจพบ osteopenia, loose trabecular, looser zones, insufficiency fractures และ bowing of long bones (1)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (biochemical laboratory investigation) จะพบระดับ serum phosphate ลดลง ร่วมกับตรวจพบการสูญเสียฟอสเฟตทางไตโดยประเมินจากค่า TmP/GFR และค่า TRP ที่ลดลง (3) ระดับ serum ALP จะสูงขึ้น ส่วน serum calcium มักลดลงเล็กน้อยหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ และระดับ intact PTH มักเพิ่มขึ้นหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ จะลดลงหรืออยู่ในเกณฑ์ inappropriately normal ขณะที่ระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจยืนยันที่สำคัญ คือ การวัดระดับ FGF23 ในเลือด ซึ่งจะพบว่า intact FGF23 สูงขึ้นหรืออยู่ในเกณฑ์ inappropriately normal และ C-terminal FGF23 มีค่าสูงขึ้น (3)

เมื่อยืนยันภาวะ hypophosphatemia จาก FGF23 และพิจารณาส่งตรวจ genetic testing ในรายที่สงสัยโรคทางพันธุกรรมแล้ว ขั้นตอนสำคัญถัดไป คือ การทำ tumor localization ซึ่งแนะนำให้เริ่มต้นด้วย functional imaging เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูง ดังแสดงในตารางที่ 1 (3) หากตรวจพบตำแหน่งที่สงสัยเนื้องอก จึงส่งตรวจ anatomical imaging เพื่อยืนยันขอบเขต และประเมินโอกาสในการผ่าตัด (resectability) ทั้งนี้ ในบางกรณีที่มีการระบุตำแหน่งยังไม่ชัดเจน อาจพิจารณาทำ venous sampling ร่วมด้วย (3)

ตารางที่ 1 Sensitivity และ Specificity ของ Functional imaging ชนิดต่างๆ ในการทำ Tumor localization (3)

Method	Reported sensitivity (%)	Reported specificity (%)
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE PET/CT	54.5–100	90.9
⁶⁸ Ga-DOTA-NOC PET/CT	90.0–94.1	75
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC PET/CT	73	66.7
⁶⁸ Ga-DOTA-JR11 PET/CT	57.9	-
Octreoscan SPECT/CT	36.3–100	36.4–99.1
¹⁸ FDG-PET/CT	36.3–88.0	36.0–86.0
^{99m} Tc-HYNIC-TOC	86.3–86.7	99.1
¹⁸ F-ALF-NOTA-Octreotide PET/CT	87.5	100

การรักษา

แนวทางการรักษา TIO แบ่งออกเป็น surgical treatment และ medical therapy ตามตำแหน่ง และความสามารถในการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกออก (3)

Surgical Treatment

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนเนื้องอก และสามารถผ่าตัดออกได้ การทำ complete tumor resection ด้วยเทคนิค wide resection with negative margin ถือเป็นการรักษาหลักที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาดโดยมี success rate สูงกว่า 90% กรณีที่ตรวจพบตำแหน่งเนื้องอกชัดเจน (3) ภายหลังการทำ complete resection ระดับ intact FGF23 จะลดลงเข้าสู่เกณฑ์ปกติภายใน 24 ชั่วโมง และ serum phosphate มักกลับมาปกติภายใน 5 วัน อาการทางคลินิกของผู้ป่วยจะดีขึ้นในหลักวันถึงสัปดาห์ ขณะที่การฟื้นตัวของภาวะ osteomalacia และการลดลงของระดับ ALP เข้าสู่เกณฑ์ปกติอาจใช้เวลาประมาณ 1 ปี (3) สำหรับผู้ป่วยที่ก้อนเนื้องอกอยู่ในตำแหน่งที่ทำ complete resection ได้ยาก อาจพิจารณาทำ non-surgical ablation ซึ่งมี success rate แตกต่างกันไป (3)

Medical Therapy

ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถระบุตำแหน่งเนื้องอกได้ หรือก้อนเนื้องอกไม่สามารถผ่าตัดออกได้ รวมถึงการให้ยาก่อนผ่าตัดเพื่อเตรียมความพร้อมของกระดูก แบ่งเป็น 2 แนวทาง ได้แก่ (3)

1. **Conventional therapy:** ประกอบด้วยการให้ oral phosphate salts ร่วมกับ active vitamin D โดยมีเป้าหมายเพื่อบรรเทาอาการ, ปรับสมดุลฟอสเฟต, ปรับระดับ ALP และ PTH ให้กลับสู่เกณฑ์ปกติ รวมถึงช่วยเตรียมกระดูกก่อนการผ่าตัด และลดโอกาสเกิด hungry bone syndrome หลังผ่าตัด (3)
2. **Burosumab:** เป็น monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง FGF23 มีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วย non-resectable หรือ non-localizable TIO การรักษาด้วย burosumab สามารถช่วย ปรับสมดุลฟอสเฟต และช่วยให้ภาวะ osteomalacia, fracture healing, อาการปวด, การเคลื่อนไหว ตลอดจนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น (3, 5)

การติดตามอาการ และการกลับเป็นซ้ำของโรค

แม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายขาดหลังการผ่าตัด แต่ยังสามารถพบ persistent หรือ recurrent TIO ได้ โดยสามารถเกิด recurrence ได้นานถึง 20 ปีหลังทำ resection และส่วนใหญ่เป็นการเกิด local recurrence สูงถึง 78.1% (2)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด recurrence ได้แก่ การวินิจฉัยล่าช้า, เนื้องอกขนาดใหญ่, ระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำมาก, ลักษณะเนื้องอกเป็น malignant, รูปแบบการผ่าตัดด้วยวิธี curettage, การผ่าตัดก้อนออกไม่หมด และการที่ระดับฟอสเฟต และ FGF23 ไม่กลับมาเป็นปกติหลังการผ่าตัด (2) ดังนั้นจึงควรติดตามอาการทางคลินิกและระดับฟอสเฟตในเลือดอย่างต่อเนื่อง หากสงสัยภาวะ persistent หรือ recurrent TIO ควรส่งผลทางตรวจห้องปฏิบัติการและ imaging study ใหม่ คล้ายกับแนวทางในการวินิจฉัย TIO โดยในรายที่ตรวจพบ recurrent หรือ multifocal tumors ควรทำ tumor localization และพิจารณาทำ surgical resection ซ้ำหากสามารถทำได้ (2, 3)

เอกสารอ้างอิง

1. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023;44(2):323-53. doi:10.1210/endrev/bnac026.
2. Álvarez-Rivas N, Lugo-Rodríguez G, Maneiro JR, Iñiguez-Ubiaga C, Melero-Gonzalez RB, Iglesias-Cabo T, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic literature review. *Bone Rep.* 2024;21:101772. doi:10.1016/j.bonr.2024.101772.
3. Jan de Beur SM, Minisola S, Xia WB, Abrahamsen B, Body JJ, Brandi ML, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *J Intern Med.* 2023;293(3):309-28. doi:10.1111/joim.13593.
4. Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):260-8. doi:10.1053/j.semdp.2019.07.002.
5. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021;36(4):627-35. doi:10.1002/jbmr.4233.