

ФРФ23-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТЕОМАЛАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА



© С.А. Гронская*, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза — редкое приобретенное заболевание. Причиной является мезенхимальная опухоль, секретирующая фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23). Избыточное количество ФРФ23 нарушает метаболизм фосфора и витамина D, что приводит к тяжелому паранеопластическому синдрому, проявляющемуся в виде множественных переломов, выраженного болевого синдрома в костях и генерализованной миопатии. Возможно полное излечение при радикальной резекции опухоли. К сожалению, локализация, малый размер образований и редкая встречаемость приводят к тому, что заболевание длительно остается нераспознанным и приводит к тяжелым, инвалидизирующим последствиям. Поэтапный подход к диагностике улучшает результаты. Вначале производят тщательный сбор анамнеза и лабораторную диагностику, затем функциональную визуализацию и подтверждают диагноз анатомической визуализацией опухоли. Методом выбора является оперативное лечение. Если резекция невозможна, то показана медикаментозная терапия активными метаболитами витамина D и солями фосфора. Активно развиваются новые терапевтические и диагностические подходы, такие как антитело к ФРФ23 и пан-ингибиторы рецепторов ФРФ. В данной статье представлен обзор современных подходов к диагностике и лечению ФРФ23-индуцированной остеомалации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфопения; фосфор; остеомалация; опухоль; ФРФ23; гиперпаратиреоз; остеопороз.

FGF23 TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA

© Sofya A. Gronskaya*, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Tumor induced osteomalacia is a rare acquired disease. The cause is a mesenchymal tumor secreting fibroblast growth factor 23 (FGF23). An excessive amount of FGF 23 disrupts the metabolism of phosphorus and vitamin D, which leads to severe paraneoplastic syndrome, manifested in the form of multiple fractures, severe pain in the bones and generalized myopathy. With oncogenic osteomalacia, a complete cure is possible with radical resection of the tumor. Unfortunately, localization, small size of formations and rare frequency of occurrence lead to the fact that the disease remains unrecognized for a long time and leads to severe, disabling consequences. A step-by-step approach to diagnosis improves treatment outcomes. First, a thorough anamnesis is collected, then functional visualization is performed and the diagnosis is confirmed by anatomical visualization of the tumor. After that, the method of choice is a surgical treatment. If resection is not possible, then conservative therapy with active metabolites of vitamin D and phosphorus salts is indicated. New therapeutic approaches, such as the antibody to FGF23 or the pan-inhibitor of receptors to FGF, are actively developing. This article provides an overview of modern approaches to the diagnosis and treatment of this disease.

KEYWORDS: phosphopenia; phosphorus; osteomalacia; tumor; FGF23; hyperparathyroidism; osteoporosis.

ВВЕДЕНИЕ

Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза относится к орфанным, метаболическим заболеваниям [1, 2]. На фоне избыточной секреции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23, fibroblast growth factor 23, FGF23) развивается тяжелый паранеопластический синдром, который в литературе называют «опухоль-индуцированной остеомалацией» или «онкогенной остеомалацией» (Tumor induced osteomalacia, TIO). Причиной является мезенхимальная опухоль, секретирующая ФРФ23. В большинстве случаев это высокодифференцированные, доброкачественные новообразования с умеренным темпом роста. Однако, несмотря на доброкачественность гистоморфологической картины, заболевание протекает тяжело как за счет гиперсекреции ФРФ23, так и за счет возможного метастазирования (вероятно, в случае повреждения це-

лостности образования). Гиперсекреция ФРФ23 приводит к дефициту ионов фосфата и, соответственно, недостаточной минерализации костей, т.е. к остеомалации [3–7].

Опухолевая остеомалация встречается, как правило, во взрослом возрасте и требует тщательной дифференциальной диагностики, которая будет подробно освещена ниже. Впервые заболевание было описано достаточно поздно, в конце XX в. (схожий по клинике рахит описан в XVII в. [8]). У пациентов наблюдаются выраженные боли в костях (до 99,3%), множественные переломы (до 79%), уменьшение в росте (до 69%), генерализованная миопатия (до 65%), а также ряд неспецифических симптомов [1, 3, 4, 9–11]. Визуализация опухолей с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сложна из-за малых размеров, мезенхимальной природы образований и разнообразной локализации, как внутри костей так и в мягких тканях.



Вдобавок неспецифичность клинической картины и малая распространенность приводят к тому, что заболевание остается нераспознанным [10–12]. Активная диагностика началась с 2008 г., что связано с прогрессом инструментальных методов. В мире известно около 1725 клинических случаев [13, 14]. Распространенность и эпидемиология из-за редкости изучены недостаточно и неизвестны.

Полное излечение возможно при радикальном удалении опухоли, в отличие от генетически обусловленных форм остеомалиции [15, 16]. Отсутствие ремиссии наблюдается при невозможности удалить патологический очаг, а рецидивы чаще встречаются при нерадикальном хирургическом лечении и метастазировании. В таких случаях показана медикаментозная терапия [2].

Описаны случаи, когда ФРФ23 синтезировался злокачественными образованиями (рак простаты [17], легкого [18], яичников [19], гемобластоз [20] и др.). Есть данные, что встречаются «ФРФ23-негативные» опухоли, секретирующие другие фосфатрегулирующие соединения: frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин [21–23].

Подробная информация о ФРФ23-секретирующих опухолях представлена в данном обзоре.

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ. МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ФРФ23

ФРФ23 — белок из семейства факторов роста фибробластов (ФРФ), в котором известно 23 члена. Первый представитель — ФРФ2 — был открыт в 1973 г. и широко используется в микробиологии по сей день [24, 25]. Большинство ФРФ действуют паракринно, однако некоторые (ФРФ23, ФРФ21, ФРФ19) обладают эндокринными свойствами [26]. Члены семейства имеют структурное сходство и участвуют в ангиогенезе, эмбриогенезе, регенерации и метаболіз-

ме, взаимодействуя с рецепторами FGFR1, FGFR2, FGFR3, и FGFR4 [26, 27]. Разнообразие биологических функций ФРФ обусловлено различиями рецепторов и кофакторов, образующих множество комбинаций и активизирующих специфические сигнальные пути [28–30]. ФРФ являются ценными мишенями для разработки лекарственных веществ. Уже сейчас доступны препараты для лечения ожоговых и язвенных ран, разрабатываются регенерирующие и противоопухолевые средства на основе ФРФ [26, 31].

В данном обзоре мы более подробно рассмотрим ФРФ23. Названия белков будут написаны заглавными буквами (например, FGF23). Названия генов будут написаны заглавными курсивными буквами (например, *FGF23*). ФРФ23 открыт в 2000 г. японским исследователем Т. Yamashita [32]. ФРФ23 был обнаружен в мышинеом вентролатеральном ядре таламуса и привлек к себе внимание ученых. После ряда экспериментов ФРФ23 идентифицировали как причину аутосомно-доминантного рахита [33], опухоль-индуцированной остеомалиции [34], показали его ведущую роль в патогенезе почечной недостаточности [5]. Клетки костной ткани (остеоциты и остеобласты) синтезируют белок ФРФ23. Концентрация ФРФ23 регулируется на множестве биологических уровней (в процессе транскрипции, посттрансляционно, в системном кровотоке), что свидетельствует о его важности для организма. На процесс транскрипции ФРФ23 оказывают влияние белки DMP-1, ANKH, PHEX, ENPP1, а мутации в их генах приводят к заболеваниям (табл. 1) [35–42]. В результате транскрипции гена *FGF23*, расположенного на 12-й хромосоме и состоящего из 3 экзонов, синтезируется белок, состоящий из 251 аминокислоты (32 kD) [26]. Далее включаются механизмы посттрансляционной модификации: отщепляется сигнальный пептид (24 амк) и ФРФ23 становится биоактивным. Часть ФРФ23 инактивируется внутри клетки, а часть секретируется в кровь в биоактивной форме (рис. 1). Инактивация вну-

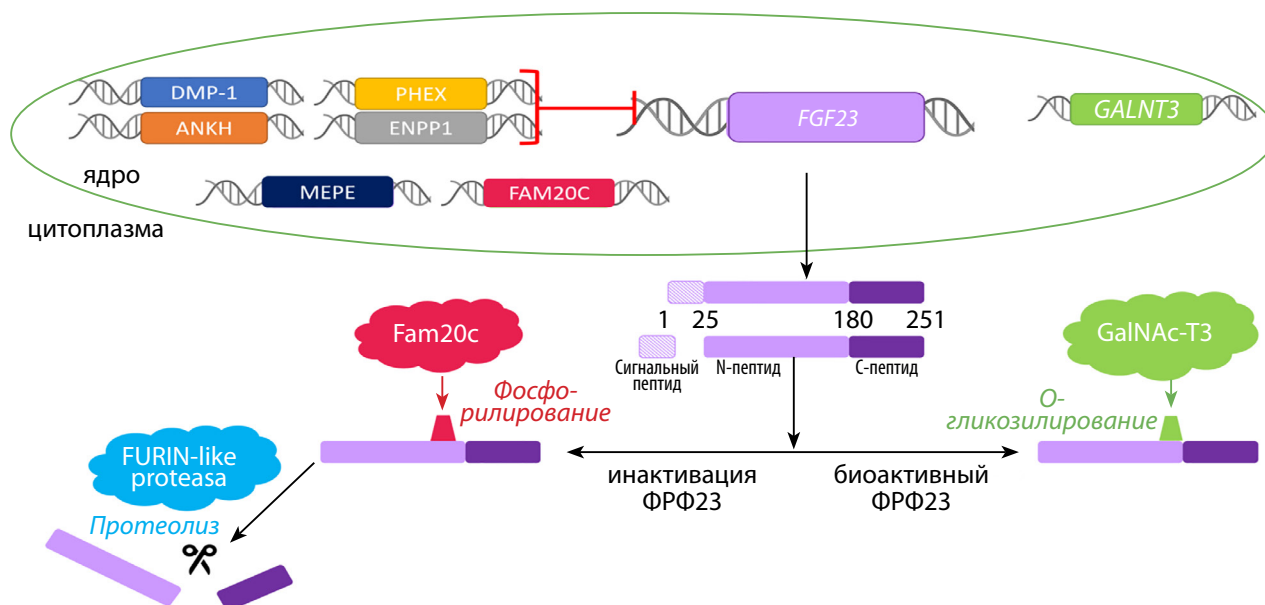


Рисунок 1. Синтез ФРФ23 в остеоците. Регуляция экспрессии ФРФ23 на уровнях транскрипции и посттрансляционных модификаций.

Комментарий. Ген *FGF23* расположен на 12-й хромосоме и кодирует белок ФРФ23 (251 амк) в остеоцитах. Процесс транскрипции ингибируют белки DMP-1, ANKH, PHEX, ENPP1. В процессе посттрансляционной модификации отщепляется сигнальный пептид (24 амк). Часть ФРФ23 инактивируется внутри клетки путем фосфорилирования белком Fam20c (FAM20C), а затем расщепляется белком FURIN-like protease на N-терминальный (154 амк) и C-терминальный (73 амк) пептиды, которые затем секретируются в кровь. Инактивации ФРФ23 препятствует процесс О-гликозилирования ФРФ23 белком GalNAc-N3 (GALNT3). О-гликозилированный ФРФ23 недоступен для протеолиза, тем самым повышается его концентрация крови. ФРФ23 — фактор роста фибробластов 23; GalNAc-T3 — полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3, *GALNT3* — ген полипептида N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3; фосфор — неорганический фосфат.

тем самым повышая экскрецию фосфора [21, 55]. Кроме того, ФРФ23 ингибирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках, снижая активность D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1), и усиливает его распад через активацию 24 α -гидроксилазы (CYP24A1) [56]. В паращитовидных железах ФРФ23 ингибирует секрецию ПТГ, однако этот эффект зачастую преодолевается ФРФ23-опосредованной супрессией кальция, что влечет значительное повышение продукции ПТГ [57].

С течением времени были изучены новые, названные неканоническими, эффекты ФРФ23 на миокард, печень, иммунные клетки, костный мозг (рис. 3). Передача сигналов ФРФ23 в этих случаях происходит независимо от KL через рецепторы FGFR2-4 с участием других ко-рецепторов [58]. Активное изучение ФРФ23 продолжается на протяжении последних 20 лет, однако еще остаются нерешенные вопросы.

При избытке ФРФ23 наблюдаются гипофосфатемия, дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что приводит к фосфопенической остеомалиции, зачастую с переломами скелета. Из-за дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может развиваться вторичный гиперпаратиреоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Опухолевой остеомалиции одинаково подвержены лица обоих полов, дебют заболевания наблюдается преимущественно в 40–45 лет, хотя встречается в любом возрасте [59–63]. Например, известны случаи пациентов с онкогенной остеомалицией в возрасте 11,5 года [59], 3 лет [60, 64] и даже 9 мес [62]. У детей преобладают гене-

тические формы гиперсекреции ФРФ23 (PHEX-синдром, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит и др., табл. 1) [15]. В случае выявления фосфопенической остеомалиции, индуцированной ФРФ23, необходимо исключать опухолевый генез. Настораживающими факторами в таком случае служат возраст и резкое начало заболевания.

Эпидемиология ФРФ23-опухолей остается малоизученной. По данным национального регистра Дании, с 2008 по 2018 гг. заболеваемость населения составила менее 0,13 на 100 000 человек, а у взрослых — 0,10 на 100 000 человек. Распространенность составила не более 0,70 на 100 000 человек среди всего населения и 0,43 на 100 000 среди взрослых. В 2018 г. среди взрослых было зарегистрировано не более 9 новых случаев. Код по МКБ-10 не определен, но чаще всего используются коды: M83.8 Другая остеомалиция у взрослых; E83.3 Нарушения обмена фосфора.

Клинические проявления онкогенной остеомалиции включают в себя значительные поражения опорно-двигательного аппарата с множественными переломами, выраженную мышечную слабость, которые в совокупности приводят к полной иммобилизации пациентов и развитию дыхательной недостаточности [1].

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Лабораторная диагностика

В среднем от начала симптомов до постановки диагноза проходит 3 года, а до хирургического лечения — 5 лет [21]. За это время у пациентов успевают развиваться переломы, деформации, выраженная хрупкость костей.

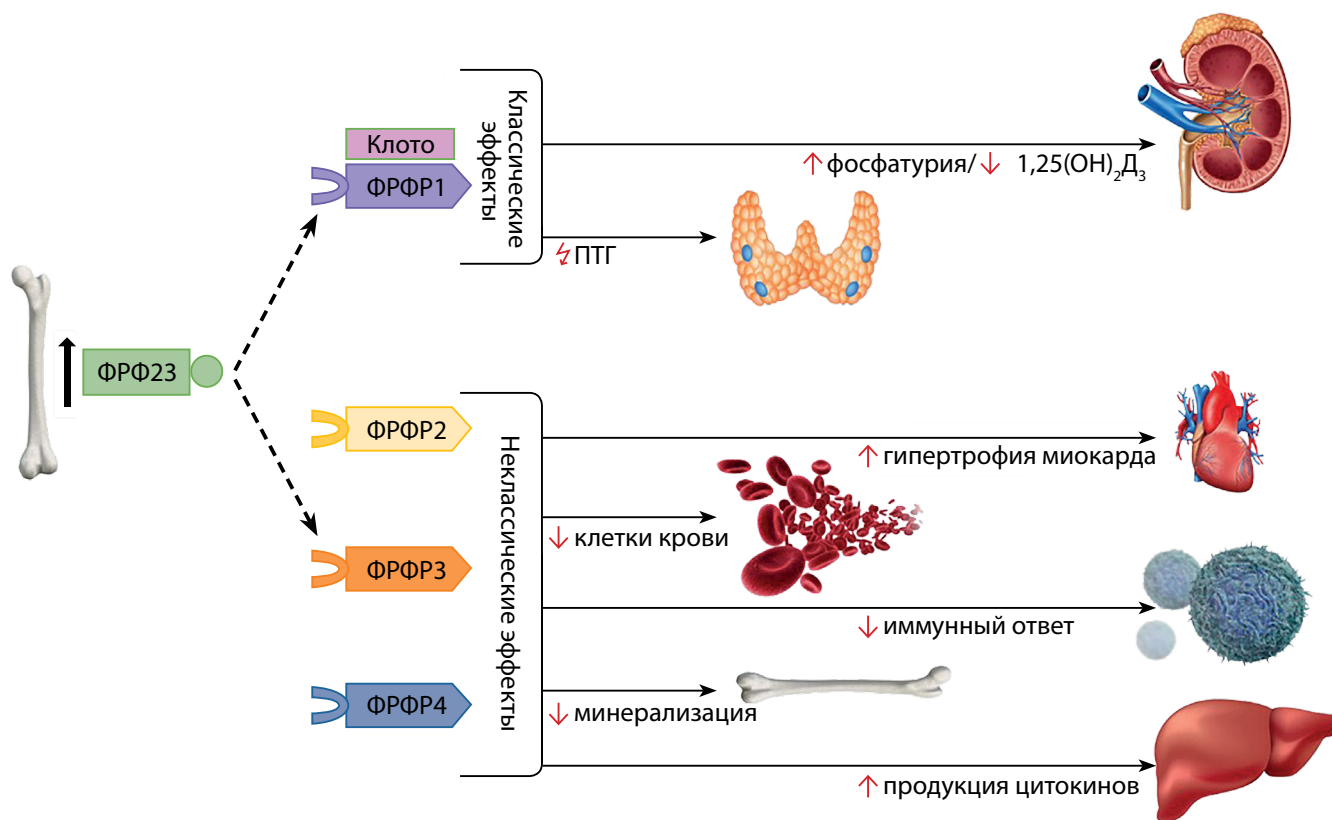


Рисунок 3. Эффекты ФРФ23.

Комментарий. ФРФ23, взаимодействуя с рецептором 1с FGF (ФРФР1) и ко-рецептором альфа-КЛОТО (Клото), регулирует баланс фосфатов, ингибирует синтез кальцитриола и опосредованно влияет на продукцию ПТГ. Изучаются новые эффекты ФРФ23 через взаимодействие с другими рецепторами (ФРФР2, -3, -4) и ко-факторами на миокард, печень, иммунные клетки, костный мозг.

Таблица 1. Заболевания, обусловленные ФРФ23

Заболевание	Аббревиатура	Тип	Ген	Механизм	Комментарии	OMIM
Дефицит ФРФ23 и гиперфосфатемия						
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 1	HFTC, HSS	AP	<i>GALNT3</i>	Дефицит ФРФ23	Отсутствует O-гликозилирование ФРФ23, в итоге избыточная инактивация ФРФ23	#211900 #610233
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 2	HFTC	AP	<i>FGF23</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23	#211900
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 3	HFTC	AP транслокация	<i>KL</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации <i>Klotho</i>	#211900
Избыток ФРФ23 и гипофосфатемия						
X-связанный гипофосфатемический рахит	XLH	X-сцепленно	<i>RHFX</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в <i>RHFX</i> стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#307800
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	ADHR	AD	<i>FGF23</i>	Избыток ФРФ23	Мутантный белок ФРФ23 резистентен к инактивации и протеолизу	#193100
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом	ADHR	AD	<i>KL</i>	Избыток ФРФ23	Избыток ФРФ23	#612089
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 типа	ARHP	AP	<i>DMP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#241520
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2 типа	ARHP	AP	<i>ENPP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#173335
Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз	CCAL2	AD	<i>ANKH</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#118600 #123000
Краниометафизарная дисплазия, синдром Джексона	CMDJ					
Остеосклеротическая костная дисплазия (Синдром Рейна)	RNS	AP	<i>FAM20C</i>	Избыток ФРФ23	Мутантный белок <i>Fam20c</i> не способен фосфорилировать ФРФ23 для инактивации	#259775
Мутации рецепторов ФРФ23						
Остеоглофоническая дисплазия		AD?	<i>FGFR1</i>	Резистентность к ФРФ23	Резистентность к ФРФ23.	#166250
Ненаследуемые заболевания						
Опухоль-индуцированная остеомалиция	TIO		<i>FN1-FGFR1, FN1-FGF1</i>	Избыток ФРФ23	Гиперсекреция ФРФ23 опухолевыми клетками	
Хроническая почечная недостаточность	CKD			Избыток ФРФ23	Компенсаторное повышение ФРФ23	

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; AD — аутосомно-доминантный тип наследования.

Таблица 2. Референсные интервалы TmP/GRF ммоль/л (индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ) [82]

Возраст	Мужской пол	Женский пол
Новорожденные	1,43–3,43	1,43–3,43
3 мес	1,48–3,30	1,48–3,30
6 мес	1,15–2,60	1,15–2,60
2–15 лет	1,15–2,44	1,15–2,44
25–35 лет	1,00–1,35	0,96–1,44
45–55 лет	0,90–1,35	0,88–1,42
65–75 лет	0,80–1,35	0,80–1,35

В 95% случаев пациенты наблюдаются с диагнозами: остеопороз, гиперпаратиреоз, различные варианты артритов и другие заболевания минерального обмена, а также у неврологов из-за выраженной мышечной слабости [3]. Во избежание поздней диагностики этого редкого, но излечимого заболевания мы рекомендуем всем пациентам с остеопорозом, патологическими переломами и миопатией определять уровень фосфора в крови.

Характерными лабораторными признаками ФРФ23-опухоли в крови являются гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ниже-нормальный уровень 25(OH) витамина D и низкие концентрации активного метаболита 1,25(OH)₂D, что может повлечь повышение уровней ПТГ и кальция [22, 65, 66]. При повышении уровня ПТГ необходима тщательная дифференциальная диагностика с гиперпаратиреозом, т.к. при длительном избытке ФРФ23 и реактивном повышении ПТГ развивается гиперплазия околощитовидных желез, которая ошибочно может трактоваться как первичный, а иногда и третичный гиперпаратиреоз. Далее оценивают потери фосфора с мочой. Для этого рассчитывают тубулярный индекс реабсорбции фосфора (TRP,%). В норме индекс реабсорбции фосфора должен составлять 85–95% [21]. При ФРФ23-опухоли фосфор активно экскретируется с мочой, и TRP,% составляет менее 85%. Расчет производится по представленной ниже формуле:

$$TRP, \% = \left[1 - \left(\left(\frac{UPh}{UCr^*} \right) \times \left(\frac{PCr^*}{PPh} \right) \right) \right] \times 100,$$

где TRP, % — тубулярный индекс реабсорбции фосфора;
UPh — фосфор разовой мочи (ммоль/л);
UCr — креатинин разовой мочи (ммоль/л);
PCr — креатинин плазмы либо сыворотки (ммоль/л);
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

* Если показатель креатинина представлен в единицах измерения мкмоль/л, то их следует перевести в ммоль/л. Для этого мкмоль/л необходимо разделить на 1000 и получить ммоль/л. **Пример:** креатинин 76,2 мкмоль/л = 0,0762 ммоль/л.

Пример:

дано: Фосфор разовой мочи — 11,72 (ммоль/л);
Креатинин разовой мочи — 3676,868 (мкмоль/л) = 3,676 ммоль/л;
Креатинин сыворотки — 76,1 (мкмоль/л) = 0,076 ммоль/л;
Фосфор сыворотки — 0,41 (ммоль/л).

$$41\% = \left[1 - \left(\left(\frac{11,72}{3,676} \right) \times \left(\frac{0,076}{0,41} \right) \right) \right] \times 100.$$

При наличии хронической болезни почек стоит рассчитать индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (TmP/GRF). Нормы приведены в таблице 2. Расчет TmP/GRF производится по одной из двух формул, в зависимости от уровня TRP.

Если TRP ≤ 0,86 (86%), тогда используют формулу:

$$TmP/GRF = PPh \times TRP^*,$$

где TmP/GRF — индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ;
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л);
TRP — тубулярный индекс реабсорбции фосфора (в долях).

* Показатель TRP для расчета по формуле необходимо перевести в доли. Для этого TRP, % следует разделить на 100. **Пример:** TRP 41% = 0,41.

Пример:

Дано: Тубулярный индекс реабсорбции фосфора — 41% = 0,41;
Фосфор плазмы либо сыворотки — 0,41 (ммоль/л).
0,1681 = 0,41 × 0,41.

Если TRP ≥ 0,86 (86%), тогда используют формулу:

$$TmP/GRF = 0,3 \times \frac{TRP^*}{1 - 0,8 \times TRP} \times PPh,$$

где TmP/GRF — индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ;
TRP — тубулярный индекс реабсорбции фосфора (в долях);
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

* Показатель TRP для расчета по формуле необходимо перевести в доли. Для этого TRP, % следует разделить на 100. **Пример:** TRP 41% = 0,41.

Пример:

дано: Тубулярный индекс реабсорбции фосфора — 87% = 0,87;
Фосфор плазмы либо сыворотки — 0,8 (ммоль/л)

$$0,858552633 = 0,3 \times \frac{0,87}{1 - 0,8 \times 0,87} \times 0,8.$$

После лабораторного подтверждения фосфопенической остеомалиции необходимо исключить наследуемые причины заболевания (табл. 1) [67], после чего можно приступать к топическому поиску новообразования. Наиболее известные варианты наследственных синдромов — мутации, влияющие на экспрессию гена *ФРФ23* (врожденные рахиты с мутациями в генах *FGF23*, *DMP-1*, *ENPP1*, *PHEX*). Реже встречаются мутации рецепторов (*FGFR1*) и ко-факторов (*Klotho*), с которыми связывается *ФРФ23*. При невозможности провести генетическое тестирование необходимо ориентироваться на возраст пациентов, наследственность, характер заболевания [68, 69].

Инструментальная диагностика

Для успешного хирургического лечения *ФРФ23*-опухолей крайне важной является топическая диагностика. До 2017 г. в РФ в качестве метода диагностики применялись МСКТ либо МРТ всего тела, по результатам которых опухоли не всегда идентифицировались. В 2018 г. в России начали использовать более продвинутое методы диагностики, основанные на средстве диагностических радиофармпрепаратов (РФП) к опухолевым рецепторам (соматостатиновые 2A типа *SSTR2A*) [1]. Применяется сцинтиграфия с РФП (^{99m}Tc-тектротид, ¹¹¹In-октреотид) либо позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ, ПЭТ/КТ) с РФП (соли галлия: *Ga DOTA-TATE*). Широко используемый препарат для поиска новообразований ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) не показал успешных результатов в диагностике *ФРФ23*-опухолей. Использование ¹⁸F-ФДГ обладает меньшей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией, а лучшим визуализирующим методом считается ПЭТ/КТ с *Ga DOTA-TATE* [70]. Также отметим, что 21% опухолей не имеют на своей поверхности рецепторов *SSTR2A*, а значит, их поиск на данный момент затруднен. В мире описано применение селективного забора крови из вен с определением *ФРФ23* в сомнительных (с точки зрения локализации опухоли) случаях [71, 72].

Таким образом, инструментальная диагностика опухолей, секретирующих *ФРФ23*, строится поэтапно. Вначале проводят функциональную визуализацию с использованием специфических РФП. Затем осуществляют топический поиск опухоли: КТ, и/или МРТ, и/или УЗИ. При таком подходе удастся диагностировать до 70% опухолей [72]. Образования обнаруживаются в мягких тканях (55%) или в костях (40%) любой локализации. Чаще поражаются конечности, голова и суставы. Размеры небольшие и составляют 1–2 см [73].

Гистологическая диагностика и молекулярно-генетические особенности опухолей

Патоморфология *ФРФ23*-опухолей остается предметом активного изучения. Патоморфологическое исследование проводят после хирургического иссечения для подтверждения мезенхимального происхождения и оценки границ опухоли. Не рекомендуется проводить предоперационную биопсию опухолей, т.к. при нарушении целостности образования возможно метастазирование по организму.

Гистологически фосфатурические мезенхимальные опухоли содержат остеокластоподобные гигантские

клетки, множественные веретенообразные клетки, зрелый жир, гиперваскуляризованная капсула отсутствует, а опухоль может инфильтрировать кость между трабекулами и соседние ткани [16]. Злокачественные признаки (высокая клеточная и митотическая активность, некроз) не характерны.

Иммуногистохимически определяется экспрессия *ФРФ23*, рецептора соматостатина 2A (в 79%), *FGFR1* (82%). J.-C. Lee и соавт. провели серию экспериментов и нашли типичные мутации в тканях опухоли — слияние генов *FN1-FGFR1*, реже *FN1-FGF1* (*FN1* — фибронектин) [74]. Предполагается, что мутантный белок, продукт слияния генов *FN1-FGFR1*, обладает стимулирующим действием на *FGFR1*-рецепторы на поверхности опухоли и таким образом потенцирует рост и развитие образования.

ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Хирургическое лечение — это метод выбора при *ФРФ23*-опухолях. А первая операция — главный шанс излечить пациента. Резекцию опухоли необходимо по возможности проводить широко, в пределах здоровых тканей, особенно если образование не имеет капсулы и врастает в окружающие ткани. Единичные клетки, оставленные в послеоперационной ране, будут секретировать *ФРФ23* и метастазировать. Рекомендуется избегать предоперационной биопсии и выскабливания опухоли по причине возможных метастазов. Желательно, чтобы операцию проводил опытный хирург, специализирующийся на пораженной области. Наиболее удобным показателем эффективности лечения является уровень фосфора, который восстанавливается уже на 5–10-е сутки после радикальной операции.

Отсутствие ремиссии может наблюдаться в следующих случаях:

- невозможность радикальной операции из-за расположения опухоли;
- метастатическое поражение;
- ошибочная постановка первоначального диагноза.

Все вышеописанные причины являются показаниями к проведению консервативной терапии. Общепринятой на сегодняшний день схемой лечения пациентов с гипофосфатемической остеомалицией является назначение альфакальцидола в дозах 4–4,5 мкг/сут, колекальциферола в поддерживающих дозах, по показаниям возможно применение препаратов фосфора 1–3 г/сут (суточную дозу распределяют на 3–4 приема в течение дня). Отметим, что препараты фосфора в России труднодоступны, а терапевтический ответ ограничен из-за побочных явлений, а именно диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея), развития нефрокальциноза и вторичного гиперпаратиреоза [75]. Многократный ежедневный прием (до 4–5 раз в сутки) солей фосфора снижает комплаентность пациентов.

Препарат бурсумаб (*KRN23*), являющийся моноклональным антителом к *ФРФ23*, доказал эффективность и безопасность у данной группы пациентов (с 2020 г.), а также при врожденных рахитах с *ФРФ23*-опосредованным механизмом развития (с 2018 г.). Использование бурсумаба продемонстрировало улучшение качества

жизни, восстановление уровня фосфора, улучшение мышечной силы и гистоморфометрических параметров (снижение объема неминерализованного остеоида) [76]. Несмотря на то что бурсумаб доказал свою краткосрочную эффективность, до сих пор отсутствует информация о его долгосрочных эффектах и о безопасности. Кроме того, поскольку бурсумаб не останавливает прогрессирование или рост опухоли, его применение ограничено пациентами с неоперабельными или нелокализованными опухолями [2]. Бурсумаб не зарегистрирован в России.

Идентификация транслокации *FN1-FGFR1* в качестве молекулярного драйвера опухолей вызвала интерес научного сообщества [75]. Разрабатываются препараты с нацеливанием на FGFR1 для блокирования роста опухоли и секреции FGF23 [31, 77–80]. Создан препарат ингибитор тирозинкиназы *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб*, который блокирует опухолевый FGFR1, что тормозит рост опухоли и секрецию ФРФ23. BGJ398/инфигратиниб уже показал свою эффективность, нормализуя ФРФ23 и снижая опухолевую нагрузку у пациентов с метастазами ФРФ23-опухоли [80]. Ингибитор *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб* является вариантом лечения, но из-за токсичности показан только пациентам с метастазами. Безопасность и эффективность применения ингибиторов FGFR являются областью активного изучения [31].

Цели консервативного лечения: в крови поддержание уровня фосфора в ниже-нормальных пределах, а показателей ПТГ, щелочной фосфатазы, кальция — в референсных интервалах. В качестве мониторинга исследуются показатели минерально-костного обмена каждые 3 мес. Кроме того, УЗИ почек проводится ежегодно, чтобы не пропустить развитие мочекаменной болезни на фоне медикаментозной терапии.

В литературе описаны альтернативные, но с недоказанной эффективностью методы лечения: препараты октреотида, цинакальцет, попытки радиочастотной абляции опухолевых очагов [81].

ОБСУЖДЕНИЕ

Онкогенная остеомалация является редким заболеванием, в связи с чем долго остается нераспознанной вплоть до наступления инвалидизирующих осложнений. Однако заподозрить диагноз можно, если измерить уровень фосфора в крови и рассчитать индекс реабсорбции фосфатов в моче. Чтобы не пропустить фосфопеническую остеомалацию, вовремя отличить ее от остеопороза, мы рекомендуем измерять уровень как кальция, так и фосфора в крови всем пациентам с патологическими переломами и диагностированным остеопорозом.

Поэтапная инструментальная диагностика в большинстве случаев эффективна. Применение РФП, использующих экспрессию рецепторов соматостатина, отражает явный прогресс в визуализации, но все еще существует значительный процент опухолей, которые не удается обнаружить. Возможно, визуализация улучшится благодаря более специфичным лигандам к SSTR2A и усовершенствованиям детекторов. Также актуальной разработкой является поиск новых эпитопов на поверх-

ности опухоли, таких как, например, мутантный белок, продукт слияния генов *FN-FGFR1*.

Развитие хирургических методов не стоит на месте, и опухоли, которые раньше были «неоперабельными», становятся доступны для резекции. Результаты хирургического лечения улучшаются благодаря распространению среди хирургов крайне важных фактов о том, что: 1) широкие резекции необходимы и приводят к стойкому излечению; 2) предоперационная биопсия опухоли не рекомендуется и может приводить к рецидивам; 3) опыт и профессионализм хирурга играют решающую роль в исходе операции. Кроме того, совершенствуются и исследуются менее инвазивные методы (радиочастотная абляция, лучевая терапия, селективный забор крови с определением ФРФ23 и радиохирургия). Если результаты испытаний подтвердят, что абляционные процедуры являются лечебными, то их можно будет использовать активнее [2].

На данный момент консервативная терапия улучшает качество жизни, состояние костной и мышечной массы благодаря возмещению дефицитов фосфора и витамина D. Очевидно, что возможности медикаментозного лечения улучшатся. Несмотря на то что бурсумаб не влияет на рост опухоли, он, вероятно, станет эффективным средством для борьбы с заболеванием, с лучшей переносимостью и наименьшим количеством побочных эффектов. Ингибитор *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб* возможен как вариант лечения, но из-за токсичности его применение ограничено. В настоящее время разрабатывается ряд препаратов-ингибиторов FGFR1, *rap-FGFR*, которые могут быть эффективны при ФРФ23-опухолях. Однако, чтобы доказать свою эффективность и безопасность, они должны иметь ограниченную токсичность, что маловероятно [2, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на огромные успехи, достигнутые в понимании патогенеза и терапии опухолевой остеомалации, сохраняется необходимость в разработке более совершенных методов диагностики и лечения. Новые знания о молекулярных основах ФРФ23-опухолей вдохновляют на дальнейшие исследования. За последнее десятилетие в этой области достигнуты значительные успехи, и, видимо, их будет еще больше. Все это в совокупности дает надежду, что течение данного заболевания станет намного более благоприятным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание № АААА-А20-120011690202-4 «Разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом вследствие эндокринопатий на основании изучения молекулярно-генетических предикторов, применения инновационных методов диагностики и исследования патогенеза редких заболеваний скелета».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most Osteomalacia-associated Mesenchymal Tumors Are a Single Histopathologic Entity. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200401000-00001>
- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):128-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6>
- Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64(7):675-683. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0587>
- Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, et al. Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. *Int Orthop*. 2017;41(12):2597-2603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3610-3>
- Toro L, Barrientos V, León P, et al. Erythropoietin induces bone marrow and plasma fibroblast growth factor 23 during acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(5):1131-1141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.018>
- Rabadi S, Udo I, Leaf DE, Waikar SS, Christov M. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. *Am J Physiol Physiol*. 2018;314(1):F132-F139. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00081.2017>
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;19(3):429-435. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
- Новиков П.В. *Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика: монография.* — М.: Триада-Х; 2006. 336 с. [Novikov PV. *Rakhit i nasledstvennye rakhitopodobnye zabolevaniia u detei: diagnostika, lechenie, profilaktika: monografiia*. Moscow: Triada-Kh; 2006. 336 p. (In Russ.)].
- Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, et al. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>
- Gronskaja S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect*. 2020;9(7):627-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0219>
- Lesnyak O, Gladkova E, Aleksandrov N, et al. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):184. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00851-z>
- Lewiecki EM, Jackson A, Lake AF, et al. Bone Health TeleECHO: a Force Multiplier to Improve the Care of Skeletal Diseases in Underserved Communities. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):474-482. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00543-9>
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-774. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05315>
- Grebennikova TA, Umiarova DS, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporos Bone Dis*. 2019;21(4):24-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>
- Tella SH, Amalou H, Wood BJ, et al. Multimodality Image-Guided Cryoablation for Inoperable Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2248-2256. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3219>
- Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3903>
- Mak MP, da Costa e Silva VT, Martin RM, et al. Advanced prostate cancer as a cause of oncogenic osteomalacia: an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer*. 2012;20(9):2195-2197. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1474-z>
- Savva C, Adhikaree J, Madhusudan S, Chokkalingam K. Oncogenic osteomalacia and metastatic breast cancer: a case report and review of the literature. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):267-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00398-y>
- Lin H-A, Shih S-R, Tseng Y-T, et al. Ovarian Cancer-Related Hypophosphatemic Osteomalacia—A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4403-4407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2120>
- Reinert RB, Bixby D, Koenig RJ. Fibroblast Growth Factor 23-Induced Hypophosphatemia in Acute Leukemia. *J Endocr Soc*. 2018;2(5):437-443. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00010>
- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-R77. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0006>
- Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
- White KE, Larsson TE, Econs MJ. The Roles of Specific Genes Implicated as Circulating Factors Involved in Normal and Disordered Phosphate Homeostasis: Frizzled Related Protein-4, Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein, and Fibroblast Growth Factor 23. *Endocr Rev*. 2006;27(3):221-241. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0019>
- Armelin HA. Pituitary Extracts and Steroid Hormones in the Control of 3T3 Cell Growth. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70(9):2702-2706. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.70.9.2702>
- Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. *Nature*. 1974;249(5453):123-127. doi: <https://doi.org/10.1038/249123a0>
- Hui Q, Jin Z, Li X, Liu C, Wang X. FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1875. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19071875>
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2(3):REVIEWS3005. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005>
- Billings PC, Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):272-280. doi: <https://doi.org/10.3109/030808207.2015.1045066>
- Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S, et al. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J Lifestyle Med*. 2015;5(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.15280/jlm.2015.5.1.1>
- Comps-Agrar L, Dunshee DR, Eaton DL, Sonoda J. Unliganded fibroblast growth factor receptor 1 forms density-independent dimers. *J Biol Chem*. 2015;290(40):24166-24177. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.681395>
- Fedyanin MY, Khmelkova DN, Serebriyskaya TS, et al. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR. *Adv Mol Oncol*. 2015;2(1):027. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.027-038>
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277(2):494-498. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3):345-348. doi: <https://doi.org/10.1038/81664>
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(11):6500-6505. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.101545198>
- Simpson MA, Hsu R, Keir LS, et al. Mutations in FAM20C Are Associated with Lethal Osteosclerotic Bone Dysplasia (Raine Syndrome), Highlighting a Crucial Molecule in Bone Development. *Am J Hum Genet*. 2007;81(5):906-912. doi: <https://doi.org/10.1086/522240>
- Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J Med Genet*. 1989;26(12):786-788. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.26.12.786>
- Liu S, Zhou J, Tang W, et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Metab*. 2006;291(1):E38-E49. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00008.2006>
- Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet*. 1995;11(2):130-136. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1095-130>
- Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, et al. Loss-of-Function ENPP1 Mutations Cause Both Generalized Arterial Calcification of Infancy and Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):267-272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.006>
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*. 2006;38(11):1310-1315. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1905>

41. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61(1):91-104. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.051308.111339>
42. White KE, Evans WE, O'Riordan JH, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000;26(3):345-348. doi: <https://doi.org/10.1038/81664>
43. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):7-19. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0189-5>
44. Takashi Y, Fukumoto S. Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):877-883. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01205-9>
45. Park MY, Herrmann SM, Saad A, et al. Biomarkers of Kidney Injury and Klotho in Patients with Atherosclerotic Renovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(3):443-451. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07290714>
46. David V, Dai B, Martin A, et al. Calcium Regulates FGF-23 Expression in Bone. *Endocrinology.* 2013;154(12):4469-4482. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1627>
47. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Physiol.* 2010;299(4):F882-F889. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
48. Meir T, Durlacher K, Pan Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int.* 2014;86(6):1106-1115. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.215>
49. Xiao L, Eslinger A, Hurley MM. Nuclear fibroblast growth factor 2 (FGF2) isoforms inhibit bone marrow stromal cell mineralization through FGF23/FGFR/MAPK in vitro. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):35-45. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1721>
50. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. Circulating αKlotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4710-4715. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI64986>
51. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol.* 2015;4(3):215-266. doi: <https://doi.org/10.1002/wdev.176>
52. Teven CM, Farina EM, Rivas J, Reid RR. Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases. *Genes Dis.* 2014;1(2):199-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.005>
53. Bernuy J, Gonzales GF. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbilidad. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(2):326. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.322.1628>
54. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004;113(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI19081>
55. Rabadi S, Udo I, Leaf DE, et al. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314(1):F132-F139. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00081.2017>
56. Tohyama O, Imura A, Iwano A, et al. Klotho Is a Novel β-Glucuronidase Capable of Hydrolyzing Steroid β-Glucuronides. *J Biol Chem.* 2004;279(11):9777-9784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M312392200>
57. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol.* 2021;66(2):R23-R32. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>
58. Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda JR, et al. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins (Basel).* 2019;11(3):175. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11030175>
59. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. [Rickets following bone tumor]. *Helv Paediatr Acta.* 1959;14:554-565.
60. Fernández-Cooke E, Cruz-Rojo J, Gallego C, et al. Tumor-Induced Rickets in a Child With a Central Giant Cell Granuloma: A Case Report. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1518-e1523. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2218>
61. Jung G-H, Kim J-D, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B.* 2010;19(1):127-132. doi: <https://doi.org/10.1097/BPB.0b013e32832f59cb>
62. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1881>
63. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, et al. Successful Use of Denosumab for Life-Threatening Hypercalcemia in a Pediatric Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(4):272-278. doi: <https://doi.org/10.1159/000510625>
64. Crossen SS, Zambrano E, Newman B, et al. Tumor-induced Osteomalacia in a 3-Year-Old With Unresectable Central Giant Cell Lesions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(1):e21-e24. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000686>
65. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol.* 2000;29(3):117-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s002560050581>
66. Mamedova E, Dimitrova D, Przhivalkovskaya E, et al. Non-lethal Raine Syndrome in a Middle-Aged Woman Caused by a Novel FAM20C Mutation. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(5):567-572. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00599-w>
67. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaia Zhe, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(1):28-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015128-37>
68. Belaya Z, Golounina O, Nikitin A, et al. Multiple bilateral hip fractures in a patient with dyskeratosis congenita caused by a novel mutation in the PARN gene. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1227-1231. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05758-6>
69. Yukina M, Nuralieva N, Sorkina E, et al. Atypical progeroid syndrome (p.E262K LMNA mutation): a rare cause of short stature and osteoporosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2021;2021(6):1227-1231. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0188>
70. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3575-3581. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2052>
71. Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. *J Intern Med.* 2010;268(4):390-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02262.x>
72. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1295-1302. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.316>
73. Wang H, Zhong D, Liu Y, et al. 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(13):1084-1094. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01299>
74. Lee JC, Su SY, Changou CA, et al. Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol.* 2016;29(11):1335-1346. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.137>
75. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>
76. Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. OR13-1 Burosumab Improves the Biochemical, Skeletal, and Clinical Symptoms of Tumor-Induced Osteomalacia Syndrome. *J Endocr Soc.* 2019;3(S1):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-OR13-1>
77. Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2486-2497. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.478>
78. Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):899-911. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1810>
79. Fumarola C, Bozza N, Castelli R, et al. Expanding the Arsenal of FGFR Inhibitors: A Novel Chloroacetamide Derivative as a New Irreversible Agent With Anti-proliferative Activity Against FGFR1-Amplified Lung Cancer Cell Lines. *Front Oncol.* 2019;9(S1):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00179>
80. Collins MT. Striking response of tumor-induced osteomalacia to the FGFR inhibitor NVP-BGJ398. In: *American Society of Bone and Mineral Research annual meeting*. Seattle: WA; 2015.
81. Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, et al. Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. *JBM Plus.* 2019;3(7):116-120. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10178>
82. Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 1998;35(2):201-206. doi: <https://doi.org/10.1177/000456329803500203>

Рукопись получена: 31.05.2022. Одобрена к публикации: 11.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гронская Софья Александровна** [Sofya A. Gronskaia, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: sofyaants@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7055-2407>; SPIN-код: 7624-0391

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: teofrast2000@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173

ЦИТИРОВАТЬ:

Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gronskaia SA, Belaya ZE, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>