

PERDITA OSSEA INDOTTA DA TRAPIANTO DI MIDOLLO

La revisione 2015 della [nota AIFA 79](#) autorizza la rimborsabilità della terapia anti-riassorbitiva in prevenzione primaria in 3 categorie di pazienti con CTIBL (*cancer treatment induced-bone loss*):

1. donne in soppressione ovarica con GnRH-analogo + tamoxifene o inibitore dell'aromatasi per carcinoma mammario in fase iniziale, diagnosticato in pre-menopausa;
2. donne in terapia con inibitore dell'aromatasi per carcinoma mammario in fase iniziale, diagnosticato in post-menopausa;
3. maschi in terapia di deprivazione androgenica per carcinoma prostatico avanzato, indipendentemente dalla BMD.

Rimangono quindi **escluse dalla rimborsabilità due categorie** di pazienti con CTIBL, anch'esse **ad elevato rischio fratturativo**:

4. donne con carcinoma mammario con menopausa indotta da chemioterapia;
5. candidati a trapianto di midollo osseo per neoplasie ematologiche.

Le linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* del settembre 2019 (1), inerenti prevenzione e trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con cancro non metastatico, considerano le 5 categorie in *toto* come pazienti con CTIBL ad elevato rischio fratturativo e quindi candidati a terapia anti-riassorbitiva in prevenzione primaria.

Per quanto riguarda la popolazione di pazienti candidati a trapianto autologo o allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), le più recenti linee guida sono quelle dell'*International Osteoporosis Foundation* (2), mirate alla gestione della perdita di massa ossea in questa categoria di pazienti.

Epidemiologia

I pazienti candidati a HSCT presentano oggi una maggiore sopravvivenza grazie a schemi terapeutici sempre più innovativi. Una delle complicanze a lungo termine più rilevanti sul piano clinico è rappresentata dalla perdita di massa ossea con aumentato rischio di fratture da fragilità (tabella).

	Prevalenza	
	Osteopenia	Osteoporosi
Dopo chemioterapia e prima del trapianto	24%	4%
Dopo circa 4 anni dal trapianto	50%	20%

Patogenesi del danno osseo

I meccanismi del danno osseo indotto da HSCT sono molteplici e non completamente noti. Si possono schematicamente suddividere in fattori di rischio pre-trapianto e post-trapianto.

I **fattori di rischio pre-trapianto** sono:

- età avanzata;
- sesso femminile;
- menopausa nella donna e declino del testosterone nell'uomo, predisponenti ad aumento del riassorbimento osseo;
- netto incremento delle citochine pro-osteoclastogeniche dipendente dalla malattia ematologica e che predispone ad aumentato riassorbimento osseo;
- ipovitaminosi D che raggiunge il 70-90% dei casi nei candidati a HSCT;
- chemioterapia mielo-ablativa ad alte dosi oppure a regime di ridotta intensità per i pazienti anziani:
 - methotrexate, ciclofosfamide e cisplatino possono avere un effetto di induzione dell'apoptosi degli osteoblasti;
 - ciclofosfamide ad alto dosaggio può dare tossicità renale e ipofosfemia iatrogena Fanconi-mediata;
 - cisplatino può determinare ipocalcemia e conseguente iperparatiroidismo secondario;



- radioterapia pelvica riduce la BMD femorale, inducendo apoptosi degli osteoblasti, danno della matrice ossea e della trama vascolare dell'osso;
- presenza di lesioni osteolitiche, caratteristiche del mieloma multiplo ma anche di alcuni linfomi non-Hodgkin aggressivi.

I **fattori di rischio post-trapianto** sono:

- trattamento prolungato con glucocorticoidi ad alte dosi in caso di comparsa di rigetto acuto o cronico (GVHD, *graft versus host disease*): i glucocorticoidi attivano inizialmente gli osteoclasti, per poi determinare nei mesi successivi una potente inibizione dell'osteoblasto-genesi insieme a un danno funzionale degli osteociti;
- ipovitaminosi D dovuta alla componente gastro-intestinale della GVHD, con conseguente iperparatiroidismo secondario;
- ciclosporina che attiva gli osteoclasti e inibisce gli osteoblasti (il meccanismo fisiopatologico non è completamente noto);
- disfunzione renale da ciclosporina e amfotericina, con conseguente iperparatiroidismo secondario;
- terapia a breve termine con fattori di crescita ematopoietici (G-CSF), somministrati per la mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche ma che aumentano contestualmente il numero dei precursori degli osteoclasti, inducendo riassorbimento osseo;
- menopausa precoce (70-95% casi) e ipogonadismo, secondari a chemio e radioterapia nel paziente giovane;
- riduzione della quota di cellule osteogeniche midollari, con conseguente riduzione di precursori degli osteoblasti a genesi multi-fattoriale: chemio e radioterapia, disordini endocrini, terapia immuno-soppressiva e alterazione delle citochine infiammatorie.

Trapianto allogenico e autologo

Rispetto a quello autologo, il trapianto di midollo osseo allogenico ha conseguenze più rilevanti sul piano osteo-metabolico, essenzialmente per la possibile comparsa di GVHD, che implica la necessità di terapia immuno-soppressiva con glucocorticoidi ad alte dosi e/o ciclosporina, protratta nel tempo, con conseguente osteoporosi da glucocorticoidi.

BMD e fratture

Nel trapianto di cellule staminali emopoietiche **la perdita di massa ossea riguarda tutti i siti scheletrici**, con un calo densitometrico più rilevante al femore, si verifica **rapidamente** nei primi 3-12 mesi dopo il trapianto, con un possibile successivo lento e incompleto recupero in mesi-anni a seconda dei fattori di rischio del paziente. Le **fratture** da fragilità sono in prevalenza **vertebrali** (cliniche o morfometriche).

Valutazione osteo-metabolica pre-trapianto

Prevede un inquadramento completo:

- **DEXA lombare e femorale**, da ripetere dopo 1 anno nei pazienti che iniziano il trattamento anti-riassorbitivo e dopo 3 mesi nei pazienti non trattati (per valutare la velocità di perdita di massa ossea nel periodo iniziale più critico);
- **morfometria vertebrale**, soprattutto nei pazienti anziani o ad aumentato rischio fratturativo;
- **ottimizzazione dell'apporto dietetico di calcio** (obiettivo 800-1200 mg/die da raggiungere se necessario con supplementi);
- **supplementazione con vitamina D** (obiettivo 25OHD3 > 30 ng/mL);
- **sospensione di fumo e alcool**;
- **esami biochimici** completi del metabolismo fosfo-calcico (PTH, calcio, elettroforesi proteica, fosfato, creatinina, 25OHD3, fosfatasi alcalina, CTX, calciuria 24 ore) + asse gonadico (FSH, LH, estradiolo nella donna; testosterone totale nel maschio).

IL FRAX non è validato per predire il rischio di frattura in questa tipologia di pazienti.

Indicazione al trattamento ormonale sostitutivo

In assenza di controindicazioni, nelle **donne** di età < 45 anni con menopausa precoce è da valutare la **terapia ormonale sostitutiva** (TOS). In considerazione della genesi multi-fattoriale del danno osseo in queste pazienti e in assenza di evidenze consistenti che la TOS prevenga la perdita di massa ossea dopo il trapianto (soprattutto quella indotta da glucocorticoidi), la sola TOS deve essere considerata una terapia insufficiente.

In assenza di controindicazioni, **nei maschi ipogonadici** è da valutare la **terapia ormonale sostitutiva con testosterone**.

Indicazioni alla terapia anti-riassorbitiva

L'inizio della terapia anti-riassorbitiva è **indicato prima del trapianto** nei seguenti casi:

- pazienti che alla valutazione basale presentano un aumentato rischio fratturativo, indipendentemente dall'essere candidati al trapianto di midollo osseo (in pratica le categorie di pazienti enunciate dalla nota 79 oppure i pazienti con un valore DEFRA > 10-20%);
- T-score < -1.5 a uno dei tre siti scheletrici (lombare, femore totale o collo femorale).

L'inizio della terapia anti-riassorbitiva è **indicato dopo il trapianto** in caso di comparsa di GVHD e conseguente inizio di terapia immuno-soppressiva con glucocorticoidi e/o ciclosporina.

In generale, è utile **considerare** di iniziare il trattamento **in prevenzione primaria in tutti i pazienti, indipendentemente dal valore di BMD, soprattutto in caso di trapianto allogenico**.

Evidenze della terapia anti-riassorbitiva nell'HSCT

Il farmaco per il quale esistono le maggiori evidenze è lo **zoledronato**, che in diversi studi e con differenti dosaggi e *timing* ha dimostrato di mantenere o aumentare la BMD lombare e femorale in questi pazienti.

Il denosumab potrebbe essere promettente in questo ambito, ma non ci sono studi a riguardo.

Il teriparatide è controindicato nei pazienti oncologici, essendo un farmaco anabolizzante.

Conclusioni

Nella categoria dei pazienti con CTIBL non dobbiamo solo considerare quelli affetti da carcinoma mammario o prostatico in blocco ormonale adiuvante, ma anche quelli candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche, in quanto anch'essi presentano un elevato rischio fratturativo, anche se con fattori patogenetici non necessariamente ormono-mediati.

È sempre da valutare la scelta di trattare questi pazienti con terapia anti-riassorbitiva in prevenzione primaria.

L'unico farmaco con evidenze in questo ambito è lo zoledronato 4 mg ev, da considerarsi *off-label* perché il *timing* di somministrazione negli studi clinici non è quello codificato nella scheda tecnica (4 mg ev ogni 28 giorni nel paziente con metastasi ossee).

Bibliografia

1. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol [2019, 37: 2916-46](#).
2. Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. Osteoporos Int [2018, 29: 2597-610](#).
3. Tauchmanová L, Ricci P, Serio B et al. Short term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. J Clin Endocrinol Metab [2005, 90: 627-34](#).
4. Chae YS, Kim JG, Moon JH, et al. Pilot study on the use of zoledronic acid to prevent bone loss in allo-SCT recipients. Bone Marrow Transplant [2009, 44: 35-41](#).
5. Hari P, DeFor TE, Vesole DH, et al. Intermittent zoledronic acid prevents bone loss in adults after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant [2013, 19: 1361-7](#).
6. Grigg A, Butcher B, Khodr B, et al. An individualized risk-adapted protocol of pre and post-transplant zoledronic acid reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation: results of a phase II prospective trial. Bone Marrow Transplant [2017, 52: 1288-93](#).