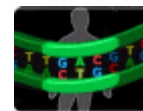




SIF - FARMACOGENETICA



Newsletter Numero 149 – Aprile 2022

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici

SOMMARIO

Oncologia

- Impatto di SNPs sugli effetti avversi mediati dalla concentrazione di imatinib in pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali
- Valutazione dei marcatori citogenetici e molecolari in relazione alla tossicità mediata da MTX in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta
- Neurotossicità centrale correlata al metotrexato: caratteristiche cliniche, fattori di rischio e studio di associazione genome-wide in pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta

Neuropsichiatria

- Utilità clinica di un test farmacogenomico combinatorio nella depressione: un trial canadese randomizzato, controllato, in doppio cieco

La Revisione del Mese

- Elevato rischio di tossicità indotta da fluoropirimidine in pazienti europei aventi un polimorfismo del gene DPYD: una revisione sistematica e meta-analisi

ONCOLOGIA

IMPATTO DI SNPs SUGLI EFFETTI AVVERSI MEDIATI DALLA CONCENTRAZIONE DI IMATINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI

A cura delle Dott.sse Francesca Gorini e Gloria Ravegnini

Imatinib è un inibitore delle tirosin-chinasi che ha mostrato un significativo effetto terapeutico nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (CML) e da tumori stromali gastrointestinali (GIST), tumori in cui una deregolazione delle tirosin-chinasi svolge un ruolo patologico importante. Nonostante sia stato dimostrato che il trattamento di GIST con imatinib comporti un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni dopo il trattamento nel 50% nei pazienti con GIST avanzato, l'efficacia del farmaco e la comparsa di reazioni avverse al farmaco (ADR), tra cui ritenzione idrica, nausea, rash cutaneo e crampi muscolari, risentono di una notevole variabilità interindividuale e, molto spesso, la comparsa di ADR comporta una riduzione della

dose di farmaco somministrata. A differenza di quanto accade per la CML per cui sono riportati numerosi studi di farmacogenetica sull'efficacia e la tossicità di imatinib, un numero molto più ridotto di studi è stato eseguito sui pazienti affetti da GIST in trattamento con imatinib. Inoltre, alcune evidenze riportano una differente tossicità ad imatinib in pazienti asiatici e caucasici affetti da GIST, ma non sono stati eseguiti studi di farmacogenetica che mettano in evidenza differenze interindividuali nello sviluppo di ADR in pazienti giapponesi affetti da GIST in trattamento con imatinib.

A tal proposito, nel presente studio sono stati inclusi 65 pazienti giapponesi affetti da GIST con un'età media di 64 anni (32 uomini e 33 donne) trattati con imatinib 400 mg/die, dose successivamente ridotta a 300 mg/die per 35 pazienti, principalmente a causa degli effetti avversi manifestati. Le ADR di grado ≥ 2 secondo la classificazione CTCAE (classificazione usata per descrivere gli eventi avversi ai farmaci) più frequentemente osservate sono state neutropenia/leucopenia, anemia, rash cutaneo ed edema; tuttavia, nei pazienti in cui è stata mantenuta la dose di 400 mg per tutta la durata della terapia è stata osservata una minore incidenza di neutropenia/leucopenia di grado ≥ 3 ed edema di grado ≥ 2 rispetto ai pazienti con aggiustamento della dose a 300 mg/die (rispettivamente $p = 0.023$ e $p < 0.001$). Sul totale dei 65 pazienti sono stati analizzati 35 SNPs, in 13 geni implicati nei processi farmacocinetici e farmacodinamici di imatinib; le analisi di correlazione tra presenza di SNPs e comparsa di ADR, hanno mostrato un'associazione significativa tra ABCG2 421C>A ed incidenza di ADR. In particolare, l'incidenza di rash cutaneo di grado 2 e 3 è risultata essere minore nei pazienti portatori del genotipo wild type CC rispetto a quelli portatori di almeno un allele mutato (421CA o 421AA) (rispettivamente p corretto = 0.026 e p corretto = 0.048). Poiché questo SNP comporta una minore espressione del trasportatore di efflusso BCRP *in vitro*, tali risultati possono essere spiegati con un aumento dell'esposizione ad imatinib nei pazienti portatori dell'allele mutato A. Lo stesso SNP in 209 pazienti GIST coreani trattati con imatinib era stato precedentemente correlato alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 5 anni: in particolare, la presenza del genotipo AA è risultata significativamente associata ad una PFS più lunga rispetto ai portatori di almeno un allele wild type (CC o CA). Inoltre, è stato riportato da alcuni studi che ABCG2 421 C>A influenza la farmacocinetica e la risposta clinica ad imatinib in pazienti asiatici affetti da CML ed è noto che questo SNP sia osservato più frequentemente nella popolazione asiatica rispetto ai caucasici e agli afro-americani.

In conclusione, ABCG2 421C>A sembra essere un fattore predittivo per l'incidenza del rash cutaneo in pazienti giapponesi affetti da GIST. A causa della bassa numerosità della coorte di pazienti analizzati in questo studio, tuttavia, ulteriori studi su casistiche più ampie e indipendenti sono necessari per confermare l'impatto di questo SNP sulla comparsa di ADR nei pazienti asiatici affetti da GIST in trattamento con imatinib.

Parole chiave: imatinib, GIST, tossicità, ABCG2 421C>A

Riferimento bibliografico

Maekawa K et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2022, 43:100441

VALUTAZIONE DEI MARCATORI CITOGENETICI E MOLECOLARI IN RELAZIONE ALLA TOSSICITÀ MEDIATA DA MTX IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A cura delle Dott.sse Stefania Braidotti e Raffaella Franca

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è uno dei tumori pediatrici più comuni, la cui prevalenza ha un picco tra i 2 e i 5 anni di età. I pazienti affetti da LLA vengono sottoposti a trattamenti polichemioterapici che raggiungono un tasso di sopravvivenza complessiva a 5 anni del 90%. Il protocollo chemioterapico è articolato in tre fasi: la fase di induzione della remissione della malattia ha una durata di 4-6 settimane ed è seguita dalla fase di consolidamento della durata di 6 a 9 mesi, necessaria per eradicare la malattia residua. Infine, c'è la fase di mantenimento, della durata di 2-3 anni dal momento della diagnosi, necessaria per

ridurre il rischio di una ricaduta; in tale fase, un farmaco chiave del trattamento è il metotressato (MTX), un antimetabolita antagonista dell'acido folico. Tuttavia, i potenziali effetti avversi correlati al suo impiego hanno un impatto importante sul paziente: in alcuni casi, questi possono anche portare all'interruzione della terapia o addirittura alla morte.

È ormai riconosciuto che le varianti genetiche negli enzimi che metabolizzano i farmaci e nei loro trasportatori possono essere associate alla comparsa di effetti avversi in seguito a trattamento. Il MTX viene assorbito nella cellula attraverso un trasporto attivo mediato da RFC1, un membro della famiglia dei trasportatori dei folati codificato dal gene *SLC19A1*. La proteina contiene 591 aminoacidi e presenta 12 domini transmembrana e affinità per i folati ridotti come il MTX. Il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) rs1051266 di *SLC19A1* (c.80G>A) porta ad una sostituzione amminoacidica dell'arginina con l'istidina in posizione 27 (Arg27His), in corrispondenza del primo dominio transmembrana vicino al sito di legame per il substrato sulla membrana plasmatica esterna; pertanto, si verifica un'alterazione della struttura del trasportatore con effetto sulla sua funzione. Anche per l'enzima metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che porta alla produzione del metilene tetraidrofolato necessario come co-substrato per la sintesi della metionina e della S-adenosilmetionina, sono stati individuati due SNP (rs1801133, c.677C>T, Ala222Val e rs1801131, c.1298A>C, Glu429Ala), entrambi associati a una ridotta attività enzimatica di MTHFR con impatto sulla distribuzione intracellulare dei folati, sulla metilazione degli acidi nucleici e di conseguenza sull'efficacia e la tossicità del MTX stesso. Un ulteriore target del MTX è la timidilato sintasi (TYMS), coinvolto nella replicazione del DNA in quanto catalizza la trasformazione della deossitimidina monofosfato in deossitimidina monofosfato insieme alla conversione del 5, 10-metilene tetraidrofolato in diidrofolato. La delezione di 6 paia di basi in posizione 1494 (rs11280056, c.*450_*455del) nel gene *TYMS* è stata associata ad una ridotta stabilità dell'mRNA e dunque ad una minore espressione di TYMS. È noto, infine, che anche la valutazione citogenetica dei blasti leucemici è d'aiuto nel categorizzare i pazienti per rischio e fornire un trattamento migliore ai pazienti con LLA. Precisamente, *TEL-AML1*, *BCR-ABL*, *PBX1-TCF3* e *MLL* rappresentano importanti alterazioni genetiche cromosomiche che possono avere un impatto prognostico. In questo studio gli autori hanno valutato l'associazione gli SNP sopracitati e le aberrazioni citogenetiche con gli effetti avversi correlati al trattamento con MTX.

Sono stati selezionati in totale 115 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (media: 6,6 anni; 66% maschi; 85% LLA di tipo B e 15% LLA di tipo T) arruolati tra maggio 2016 e giugno 2019 presso lo *Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research* (SRIHER) e il *Kanchi Kamakoti Child Trust Hospital* (KKTCH) ed in terapia di mantenimento secondo il protocollo istituzionale basato sul ICI-CLE ALL-14 (Indian Childhood Collaborative Leukemia Group) versione 1.0. Di questi, 9 pazienti sono ricaduti e 9 sono morti durante il trattamento. I prelievi di sangue venoso sono stati raccolti dai pazienti previo consenso informato e approvazione del comitato etico. I genotipi degli SNP in *SLC19A1* (rs1051266), *TYMS* (rs11280056), *MTHFR* (rs1801133 e rs1801131) sono stati determinati utilizzando le tecniche PCR-RFLP e PCR-ARMS, per l'amplificazione di specifici alleli seguite da sequenziamento Sanger. Tutti i genotipi sono risultati in equilibrio di Hardy-Weinberg; le frequenze genotipiche sono risultate in accordo con studi precedenti. Per il 64% dei pazienti sono stati resi disponibili i dati derivanti dalle analisi citogenetiche: *TEL-AML1* è risultato il gene di fusione più frequente (33,8% dei pazienti) seguito da *PBX-TCF3* (21,6%), *BCR-ABL* (12,2%) e *MLL* (10,8%). I pazienti sono stati costantemente monitorati mediante conta differenziale dei globuli bianchi e sono stati segnalati eventuali eventi avversi nelle 48 ore dopo somministrazione del MTX. Per classificare la tossicità sono stati utilizzati i criteri riportati nel *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versione 4.0. La valutazione degli effetti avversi è stata fatta sulla base delle seguenti osservazioni: neutropenia febbrile (temperatura orale $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ e conta dei neutrofili < 2000 cellule/ mm^3), mucosite (dolore, ulcere, eritema o edema), pancreatite (aumento degli enzimi epatici o evidenze radiologiche) e vomito (più di due episodi nell'arco delle 24 ore). È stata registrata nella cartella clinica anche la dose di MTX somministrata. I risultati citogenetici e farmacogenetici (SNP) sono stati analizzati in riferimento alla comparsa di eventi avversi legati al farmaco, utilizzando l'odds ratio (OR), il test del chi quadrato, l'analisi di riduzione della dimensionalità multifattoriale per l'effetto sinergico e l'analisi di regressione logistica multinomiale. Tali analisi sono state utili per stimare la probabilità dell'evento avverso

e dell'effetto sinergico dei genotipi studiati, rispettivamente. I test sono stati eseguiti con un intervallo di confidenza del 95% e sono stati considerati significativi p-value < 0,05.

Dei pazienti arruolati, 20 (17%) hanno evidenziato effetti avversi correlati al trattamento con MTX, con un'incidenza comparabile di neutropenia (n=6, 30%), mucosite (n=6, 30%) e vomito (n=6, 30%) ed una incidenza inferiore di pancreatite (n=2, 10%). I pazienti sono stati analizzati in base alla distribuzione demografica e stratificati per il trattamento in base al gruppo di rischio (44,3% rischio standard, 9,6% rischio intermedio, 46,1% rischio alto). La polichemioterapia varia in base al gruppo di rischio assegnato: al paziente con rischio più elevato viene somministrata una terapia più intensa che aumenta anche la possibilità di effetti avversi. Inizialmente, ai pazienti viene somministrata una dose di 50 mg/m²/die di 6-mercaptopurina e una dose media settimanale di 15 mg/m² di MTX. La dose media giornaliera stimata per la 6-mercaptopurina è stata di 26,82 mg/m² e la dose media settimanale di MTX di 10,85 mg/m². Tra i gruppi testati, i pazienti che hanno avuto esiti sfavorevoli in seguito a trattamento (ricaduti/morte) erano più soggetti a sviluppare tossicità da MTX (p-value = 0,003), ma non è stata osservata alcuna associazione tra i gruppi a rischio e la dose media di MTX somministrata. Tra le varianti genetiche prese in considerazione, la presenza dell'allele variante rs1051266 di SLC19A1 è risultato essere associata significativamente ad una maggiore incidenza di effetti avversi correlati al trattamento con MTX, in modo indipendente e con alto valore predittivo (OR=5,71, p = 0,002), mentre le altre varianti non hanno mostrato alcuna associazione significativa. L'analisi di regressione logistica multinomiale e l'analisi di riduzione della dimensionalità multifattoriale (hanno confermato il medesimo risultato).

Non è stata invece osservata alcuna associazione significativa tra eventi avversi e qualsiasi aberrazione citogenetica specifica.

Una convalida dello studio farmacogenetico mediante strumenti genetici avanzati, come il sequenziamento di nuova generazione, potrebbe aiutare a comprendere meglio il contributo dei genotipi nei pazienti con LLA appartenenti a diversi sottogruppi etnici e a consentire di adottare un trattamento migliore per il paziente. Inoltre, una caratterizzazione più dettagliata di una regione genica più ampia, includendo il promotore ed i possibili siti di splicing, potrebbe aiutare a convalidare ulteriormente l'importanza delle varianti in SLC19A1.

La valutazione dei genotipi nel gene *SLC19A1* codificante per un trasportatore dei folati ridotti nella cellula può contribuire ad una migliore gestione dei pazienti in trattamento con MTX.

La valutazione di un pannello genetico più ampio può essere senza dubbio d'aiuto nell'individuare più marcatori associati e fornire una medicina personalizzata per pazienti.

Parole chiave: leucemia linfoblastica acuta, tossicità, polimorfismi, metotressato, *SLC19A1*, *MTHFR*, *TYMS*

Riferimento bibliografico

[Ramalingam R](#) et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022, 89:393–400

NEUROTOSSICITÀ CENTRALE CORRELATA AL METOTREXATO: CARATTERISTICHE CLINICHE, FATTORI DI RISCHIO E STUDIO DI ASSOCIAZIONE GENOME-WIDE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A cura della Dott.ssa Sofia Pagarin

La neurotossicità centrale correlata al metotrexato (MTX) si verifica nel 3-7% dei pazienti pediatrici trattati per leucemia linfoblastica acuta (LLA) ed è caratterizzata da convulsioni, sintomi simili a quelli dati dall'ictus, disturbi del linguaggio ed encefalopatia. Restano ancora da risolvere domande relative ai fattori di rischio, alla scelta di un'ulteriore chemioterapia intratecale (IT) a seguito della neurotossicità da MTX e agli esiti neurologici a lungo termine, che non sono ancora stati ben definiti.

I fattori di rischio precedentemente descritti per la neurotossicità sintomatica da MTX includono l'età avanzata e l'interazione con il trattamento con citarabina e ciclofosfamide. Dopo la riesposizione al MTX, nei bambini con LLA, la neurotossicità da MTX si ripresenta nel 7-24% dei casi, tuttavia, vi sono dati limitati per quanto concerne i tassi di recidiva del sistema nervoso centrale (SNC) se la terapia diretta al SNC viene modificata in seguito alla neurotossicità da MTX. Gli autori dello studio hanno cercato di analizzare i fattori clinici e genetici che possano predire la predisposizione a sviluppare neurotossicità da MTX durante il trattamento della LLA in pazienti pediatrici. Inoltre, hanno valutato l'incidenza di conseguenze neurologiche a seguito di un episodio di neurotossicità da MTX e l'impatto che le modifiche apportate alla terapia a seguito di neurotossicità da MTX hanno sul successivo rischio di ricaduta.

Questo lavoro riporta uno studio retrospettivo condotto su una coorte di bambini di nazionalità australiana (n=1251) con diagnosi di LLA (n=1033) o linfoma linfoblastico (LLB) (n=218). I pazienti sottoposti al trattamento di prima linea con protocolli Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) o Children's Oncology Group (COG) LLA tra il 1998 e il 2013 sono stati considerati idonei per l'inclusione. La coorte è stata assemblata nell'ambito dello studio ERASE (Evaluation of Risk of ALL treatment-related Side-Effects). Sono stati raccolti dati clinici completi per 1.251 bambini. Lo studio è stato approvato dall'Hunter New England Human Research Ethics Committee.

Gli autori definiscono la neurotossicità da MTX come neurotossicità sintomatica, con o senza leucoencefalopatia, temporalmente correlata a MTX somministrato per via endovenosa (IV) o intratecale (IT), in cui il MTX è stato considerato come la causa più probabile e dove altre cause erano state ragionevolmente escluse. La neurotossicità sintomatica include deficit motori, deficit del linguaggio, disturbi visivi, convulsioni e alterato livello di coscienza. La tossicità è stata classificata secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.

Gli esiti neurologici a lungo termine verificatisi dopo la diagnosi di LLA o LLB, in particolare focalizzandosi sull'epilessia, sono stati raccolti per tutti i pazienti, ove disponibili (n=522).

Variabili cliniche sono state valutate per l'associazione con la neurotossicità da MTX nell'analisi di regressione logistica univariata. I fattori dell'analisi di regressione logistica univariata con un valore $P < 0,0014$ sono stati considerati significativi, utilizzando la correzione di Bonferroni per test multipli. Le variabili associate alla neurotossicità da MTX sono state ulteriormente valutate nell'analisi di regressione multivariata, aggiustando per il sesso.

I fattori di rischio indipendenti per la neurotossicità sintomatica da MTX sono risultati essere l'età ≥ 10 anni alla diagnosi e l'aumento dell'aspartato transaminasi sierica (AST) $>$ di grado 3 durante l'induzione/consolidamento. Queste due variabili di rischio sono state associate al 48,4% degli eventi di neurotossicità da MTX (n= 46 di 95).

L'età avanzata è stata precedentemente individuata come fattore di rischio nell'analisi univariata e recentemente nella multivariata in una coorte più piccola. Le potenziali motivazioni includono una ridotta clearance del MTX a alto dosaggio o una concentrazione di MTX allo stato stazionario più elevata dopo somministrazione IV nei bambini di età più grande. È importante sottolineare che l'aumento di AST potrebbe riflettere l'epatotossicità diretta da MTX, disturbi metabolici sistemici, il rilascio da eritrociti, o un marker sierico di esposizione più lunga al MTX come è stato dimostrato per l'aumento di alanina aminotransferasi (ALT) dopo MTX ad alto dosaggio (20-35 g/m² dosi totali di MTX per via IV).

L'interruzione della somministrazione del MTX per via IT, nel tentativo di ridurre al minimo un'ulteriore neurotossicità dopo un primo evento neurotossico da MTX, è stata associata a un'aumentata incidenza di recidiva del SNC. I pazienti che continuavano il MTX per via IT avevano solo un piccolo rischio di recidiva di neurotossicità da MTX (<13%). Indipendentemente dalla successiva strategia di gestione, i bambini che hanno sviluppato neurotossicità da MTX vanno incontro a un rischio maggiore di presentare epilessia.

Invece, i protocolli che utilizzavano dosi IT più elevate (15 mg) per bambini di età ≥ 9 anni non sono stati associati a un aumento della neurotossicità in questo studio.

L'aumento osservato dell'incidenza di recidiva del SNC dopo l'interruzione della terapia IT con MTX richiede la convalida in coorti contemporanee. Nello studio POG 9005 (1991-1995), che presentava lo stesso numero di casi di neurotossicità acuta da MTX (n=95), 54 pazienti sono stati sottoposti a terapia IT modificata senza un aumento della recidiva del SNC. Tassi di recidiva del SNC in questa coorte complessiva

(n=1,251) sono coerenti con i tassi pubblicati. Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che i medici non dovrebbero interrompere la terapia IT di MTX dopo un primo episodio di neurotossicità da MTX, soprattutto quando si manifesta all'inizio della terapia.

Dei 95 pazienti identificati con neurotossicità da MTX, 53 soddisfacevano i criteri per la neurotossicità da MTX, ovvero presenza di sintomi entro 21 giorni dall'inizio della terapia con MTX per via IT o IV, decorso clinico caratteristico e/o imaging, con esclusione di altre cause. Tutti i pazienti inclusi nel GWAS hanno manifestato neurotossicità da MTX entro 21 giorni da somministrazione IT o IV di MTX.

Le analisi di genotipizzazione sono state condotte con Illumina Infinium OncoArray-530K Beadchip, utilizzando DNA ottenuto da midollo osseo o da sangue periferico, raccolto in fase di remissione da bambini trattati con protocolli basati su BFM.

Dei 1.021 pazienti trattati con la terapia basata sul protocollo BFM, erano disponibili i campioni di DNA per 932. Dopo il controllo di qualità, la coorte finale comprendeva 707 individui. I bambini che hanno manifestato neurotossicità, centrale o periferica, diversa dalla neurotossicità da MTX sono stati esclusi (n =122), ma sono stati inclusi coloro che hanno sperimentato neurotossicità da MTX in aggiunta ad un altro tipo di neurotossicità. La risultante coorte del *genome-wide association study* (GWAS) di 585 pazienti includeva 48 casi e 537 controlli. Dopo aver selezionato per punteggio di informazione >0,4, il numero totale di SNP per la valutazione nel GWAS per la neurotossicità da MTX erano 10.838.245. L'analisi è stata condotta su 388.439 SNP (inclusi SNP sul cromosoma X) utilizzando IMPUTE2.16 GWAS, correlando i potenziali SNP con la neurotossicità da MTX, utilizzando età, sesso e altre componenti principali come covariate. Gli autori non hanno identificato nessuno SNP associato alla neurotossicità da MTX a livelli di significatività *genome-wide*, ma riportano 7 SNP a un livello significativo di $P < 1 \times 10^{-6}$ che verranno riconsiderati in studi indipendenti più ampi sulla neurotossicità da MTX. Questi 7 SNP sono mappati vicino a 6 geni (MBOAT-1, GIPC1, ZDHHC19, NXN, PKN1, HMGB1P37), 5 dei quali hanno ruoli potenziali nella crescita, differenziazione, sviluppo o fenotipi di ritardo nello sviluppo delle cellule neuronali (MBOAT-1, GIPC1, ZDHHC19, NXN, PKN1).

Per quanto riguarda la dose di MTX, è stata eseguita l'analisi sulla base di protocolli che somministravano MTX a basse o alte dosi e dosaggio di MTX per via IT basato sull'età. Laddove c'erano deviazioni significative rispetto alla terapia somministrata, questo veniva solitamente salvato nel database come descrittore fenotipico aggiuntivo. Tuttavia, era impossibile calcolare la dose totale somministrata IV e IT di MTX per paziente, quindi questo potrebbe essere considerato in futuri studi prospettici per valutare la relazione con l'insorgenza di neurotossicità da MTX. Sebbene l'eliminazione di MTX per via IT sembri essere un fattore importante nei pazienti che hanno avuto una successiva ricaduta, è possibile che anche la contemporanea cessazione di MTX a alto dosaggio in un paziente possa contribuire alla ricaduta. Non sono state identificate altre modifiche nel trattamento in questa coorte che potrebbero contribuire ulteriormente al rischio di ricaduta, tuttavia analisi prospettiche di tutte le modifiche del trattamento sarebbero importanti per studi futuri.

Il periodo di maggiore rischio in questo studio si è verificato quando il MTX per via IT è stato somministrato con citarabina e ciclofosfamide (50 casi su 94), risultato coerente con pubblicazioni precedenti. Sorprendentemente, per i bambini trattati per LLA ad alto rischio, c'era una maggiore incidenza di neurotossicità da MTX quando è stata utilizzata una dose totale inferiore di MTX per IV rispetto ai protocolli che utilizzano MTX a dosi più elevate. Questo risultato richiede una validazione prospettica e può essere correlato all'uso di routine del leucovorin con MTX ad alte dosi.

Possibili strategie per la riduzione della tossicità includono la reintroduzione del MTX per via IT quando citarabina e ciclofosfamide non vengono somministrate insieme e/o dosi aggiuntive di leucovorin dopo MTX per via IT. La somministrazione di una dose aggiuntiva di leucovorin ha ridotto la neurotossicità acuta in una coorte storica; questo potrebbe essere impiegato in periodi specifici di rischio come quando ciclofosfamide e citarabina sono somministrati insieme. Tuttavia, si deve ricordare la possibilità che dosi più elevate di leucovorin potrebbero essere associate a un aumento del rischio di recidiva.

In conclusione, questo studio supporta l'uso continuato di MTX per via IT in pazienti con un primo episodio di neurotossicità da MTX. I continui tentativi di identificare e validare prospetticamente i fattori di rischio

clinico e le varianti genetiche che indicano un alto rischio di neurotossicità da MTX possono fornire un'opportunità per prevenire questa tossicità debilitante in futuro.

Questo studio prende in considerazione la più grande coorte di pazienti pediatrici trattati per LLA o LLB studiata per l'incidenza, i fattori di rischio e l'impatto a lungo termine della neurotossicità da MTX. I fattori di rischio che sono stati associati alla neurotossicità sintomatica da MTX sono l'età ≥ 10 anni alla diagnosi e l'aumento dell'aspartato transaminasi sierica $>$ grado 3 durante l'induzione/consolidamento. Gli autori hanno identificato 7 SNP mappati vicino a 6 geni (MBOAT-1, GIPC1, ZDHHC19, NXN, PKN1, HMGB1P37), che potrebbero essere associati alla neurotossicità da MTX. Inoltre, questo studio supporta l'uso continuato di MTX per via IT in pazienti con un primo episodio di neurotossicità da MTX per limitare il rischio di ricaduta.

Parole chiave: MTX, neurotossicità, LLA, LLB

Riferimento bibliografico

Mateos MK et al. *Haematologica* 2022, 107(3):635-43

NEUROPSICHIATRIA

UTILITÀ CLINICA DI UN TEST FARMACOGENOMICO COMBINATORIO NELLA DEPRESSIONE: UN TRIAL CANADESE RANDOMIZZATO, CONTROLLATO, IN DOPPIO CIECO

A cura della Dott.ssa Claudia Pisanu

Il trattamento del disturbo depressivo maggiore (DDM) è largamente basato su un approccio *trial-and-error* e meno del 40% dei pazienti raggiunge la remissione con il primo trattamento. L'utilizzo di strumenti quali i test farmacogenetici potrebbe migliorare questo scenario e alcuni organismi internazionali quali il Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) e il Dutch Pharmacogenetics Working Group (KNMP) hanno iniziato a sviluppare linee guida per diversi farmaci psicotropi comunemente utilizzati. L'approccio farmacogenomico combinatorio, a differenza dei test basati su singole varianti, si fonda sull'utilizzo di algoritmi che includono diverse varianti localizzate a livello di geni coinvolti nella farmacocinetica o nella farmacodinamica. Lo studio più rilevante che ha valutato l'utilità clinica di un test farmacogenomico combinatorio per guidare il trattamento del DDM è stato il Genomics Used to Improve DEpression Decisions (GUIDED), condotto negli Stati Uniti tra il 2014 e il 2017. Lo studio ha incluso 1167 pazienti con DDM che avevano mostrato non risposta ad almeno un trattamento farmacologico. L'utilizzo del test farmacogenomico è risultato associato ad un miglioramento dei tassi di risposta (31%) e remissione (51%) rispetto all'approccio *treatment-as-usual* (TAU).

Gli autori del presente studio hanno condotto lo studio randomizzato, controllato, Genomic Applications Partnership Program-Major Depressive Disorder (GAPP-MDD) sull'utilizzo di un approccio farmacogenomico combinatorio per guidare il trattamento della depressione (ClinicalTrials.gov: NCT02466477). Lo studio GAPP-MDD è stato uno studio multicentrico, durato 52 settimane, in doppio cieco (*patient- e rater-blinded*) che ha valutato gli *outcome* clinici dell'approccio farmacogenomico combinatorio rispetto all'approccio TAU in pazienti con DDM che in passato non avevano risposto ad almeno un trattamento farmacologico. I pazienti sono stati arruolati tra il 2015 e il 2018 e valutati alle settimane 0 (*baseline*), 4, 8, 12, 24, 36 e 52. Per il presente studio la risposta è stata valutata alla settimana 8 mediante la Hamilton Depression Rating Scale 17-item (HAM-D17) e la 16-item Quick Inventory of Depression Symptomology (QIDS-SR16).

Il test farmacogenomico utilizzato è stato il test GeneSight® Psychotropic (Assurex Health Ltd., Toronto, ON). Tale test include varianti localizzate a livello di 8 geni (*CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *HTR2A* e *SLC6A4*). Per un sottocampione di pazienti sono state misurate anche sette varianti localizzate in 6 ulteriori geni che è stato suggerito giochino un ruolo nell'aumento di peso indotto da antipsicotici (*MC4R*, *CNR1*, *NPY*, *GCG*, *HCRTR2*, *NDUFS1*). Le varianti sono state genotipizzate su DNA genomico isolato da campioni di saliva. È stato utilizzato un algoritmo per pesare il contributo delle diverse varianti nel predire la risposta a singoli farmaci. Sulla base di questo algoritmo, i farmaci sono stati categorizzati in tre livelli in base alle interazioni gene-farmaco: "usare secondo indicazioni" (nessuna interazione gene-farmaco), "usare con cautela" (interazioni gene-farmaco moderate) e "usare con elevata cautela e con un monitoraggio più frequente" (interazioni gene-farmaco rilevanti). Il test farmacogenomico è stato effettuato per tutti i pazienti tra l'arruolamento e la visita alla *baseline*. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 ad uno dei seguenti tre bracci di trattamento: 1) pazienti con test farmacogenomico GeneSight Psychotropic (braccio GEN), 2) pazienti con test che includeva anche i 6 ulteriori geni descritti in precedenza (braccio EGEN), 3) braccio TAU. Né i pazienti né chi ha effettuato le analisi conoscevano il braccio al quale il paziente era stato assegnato. Il clinico che aveva in cura il paziente conosceva il braccio dello studio poiché aveva a disposizione i report farmacogenomici per guidare il trattamento. Per i pazienti del braccio TAU, il clinico non ha avuto accesso ai risultati del test farmacogenomico fino alla settimana 36.

Sono stati inclusi pazienti con almeno 18 anni, con una diagnosi di DDM in accordo con i criteri del DSM-IV, punteggio QIDS-C16 ≥ 11 alla *baseline* e mancata risposta ad almeno un farmaco incluso nel report del test farmacogenomico nel corso dell'attuale episodio depressivo. I criteri di esclusione comprendevano: rischio suicidario significativo, comorbidità psichiatriche o cognitive severe e/o comorbidità mediche severe o instabili. I pazienti sono stati reclutati sia nel contesto di cure primarie sia in strutture specialistiche.

L'*outcome* principale è stato definito come il miglioramento medio dei sintomi depressivi valutati con la HAM-D17 tra la settimana 8 e la *baseline*. I bracci GEN e TAU sono stati confrontati sia con un'analisi *per-protocol* (PP) sia con un'analisi *intent-to-treat* (ITT). In assenza di differenze significative nei tassi di risposta e remissione, i bracci GEN ed EGEN sono stati combinati in un singolo braccio "trattamento guidato".

Gli *outcome* secondari erano la risposta alla settimana 8, definita come una riduzione $\geq 50\%$ nel punteggio HAM-D17 alla settimana 8 rispetto alla *baseline* e la remissione, definita come un punteggio HAM-D17 ≤ 7 alla *baseline*. Il *number needed to treat* (NNT) per la risposta e la remissione è stato definito come il numero di pazienti ai quali effettuare il test farmacogenomico per far raggiungere l'*outcome* clinico ad un ulteriore paziente nel braccio GEN o EGEN rispetto al gruppo TAU.

Il trial è stato terminato in anticipo sulla base dei risultati dello studio GUIDED, che aveva un design simile allo studio GAPP-MDD e lo stesso *outcome* primario. Sulla base dei risultati preliminari di quello studio, è stato stabilito che fosse necessario arruolare 4000 pazienti (e non, come originariamente calcolato, 570) per ottenere un potere del 90% di mostrare un effetto significativo. L'inclusione di un numero così elevato di partecipanti non rientrava nelle possibilità dello studio GAPP-MDD che, pertanto, è stato chiuso in anticipo.

La variazione dello score HAM-D17 è stata valutata tramite Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), includendo il braccio di trattamento, la settimana, il punteggio HAM-D17 alla *baseline*, le interazioni braccio- settimana e punteggio *baseline*-settimana. La risposta e la remissione sono state analizzate tramite linear mixed model generalizzati. È stata inoltre effettuata una meta-analisi dei risultati degli studi GAPP-MDD, GUIDED e di un ulteriore trial condotto in precedenza (Pine Rest).

Lo studio ha incluso 371 pazienti per l'analisi ITT ($n = 118$ TAU, $n = 125$ GEN, $n = 128$ EGEN) e 276 per l'analisi PP ($n = 93$ TAU, $n = 90$ GEN, $n = 93$ EGEN).

In nessuna coorte è stata evidenziata una differenza significativa nella variazione percentuale o assoluta del punteggio HAM-D17 (coorte PP: GEN 24,4 vs TAU 22,6, $p = 0,738$). Dopo la combinazione dei due bracci GEN e EGEN, è stato osservato che i pazienti del braccio "trattamento guidato" presentavano un aumento dei tassi di risposta e remissione rispetto al braccio TAU, ma questo aumento non era significativo (risposta: 30,3% vs 22,7%, $p = 0,26$; remissione: 15,7% vs 8,3%, $p = 0,13$).

I risultati della meta-analisi che ha incluso l'attuale studio e due ulteriori trial pubblicati in precedenza ha mostrato un'associazione significativa tra utilizzo del test farmacogenomico e miglioramento dei sintomi alla settimana 8 (studi GAPP-MDD e GUIDED) o 10 (studio Pine Rest), suggerendo che avere a disposizione i risultati di tale test permetta una riduzione ulteriore di 3,33 punti della scala HAM-D17 (intervallo di confidenza al 95% [95% CI]: 0,17 – 6,49, $p = 0,039$). Inoltre, il braccio "trattamento guidato" ha mostrato un miglioramento dei tassi di risposta (odds ratio: 1,44, 95% CI: 1,12 – 1,85, $p = 0,004$) e remissione (odds ratio = 1,69, 95% CI: 1,22–2,34, $p = 0,001$) rispetto al braccio TAU. L'NNT è risultato 14,47 pazienti per la risposta e 17,62 pazienti per la remissione.

I risultati dello studio GAPP-MDD, pur non significativi, sono in linea con quelli dello studio GUIDED, che includeva un numero più elevato di pazienti. Questo risultato è stato osservato nonostante alcune differenze che i due studi presentavano in termini di origine dei partecipanti (lo studio GAPP-MDD includeva per l'84,1% partecipanti di origine caucasica e per l'8,7% di partecipanti di origine asiatica; lo studio GUIDED includeva per il 73,5% partecipanti di origine caucasica e per il 14,5% di origine afroamericana).

Il limite principale dello studio GAPP-MDD è che lo studio non aveva il potere statistico sufficiente per evidenziare differenze statisticamente significative nel miglioramento dei sintomi depressivi o nei tassi di risposta o remissione. Inoltre, non sono state effettuate valutazioni in merito all'aderenza dei pazienti al trattamento e all'impatto della politerapia.

In conclusione, lo studio suggerisce un'associazione tra l'utilizzo di un test farmacogenomico combinatorio e i tassi di risposta e remissione nei pazienti con DDM in trattamento farmacologico. Tale associazione è risultata non significativa nel campione dello studio GAPP-MDD ma significativa in una meta-analisi che ha incluso tale studio e due trial precedenti (GUIDED e Pine Rest).

Parole chiave: antidepressivi, disturbo depressivo maggiore, GeneSight, farmacogenomica

Riferimento bibliografico

[Tiwari AK](#) et al. *Transl Psychiatry* 2022, 12(1):101

LA REVISIONE DEL MESE

ELEVATO RISCHIO DI TOSSICITÀ INDOTTA DA FLUOROPIRIMIDINE IN PAZIENTI EUROPEI AVENTI UN POLIMORFISMO DEL GENE DPYD: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Sarah Cargnin

Le fluoropirimidine, come 5-fluorouracile, capecitabina, o tegafur, sono farmaci chemioterapici antitumorali ampiamente utilizzati, da soli o in combinazione con altri farmaci, per il trattamento di diversi tumori solidi come il tumore della mammella, del colon-retto, e dell'area testa-collo. Nonostante tali farmaci siano caratterizzati da elevati tassi di risposta, essi sono noti indurre tossicità, anche severa, a livello gastrointestinale, delle mucose, del sistema nervoso e del cuore. Tali effetti collaterali sono risultati essere dovuti principalmente a un deficit parziale o completo dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi, avente un ruolo chiave del metabolismo di tali farmaci. Alcune varianti del gene DPYD, come rs3918290, rs55886062, rs67376798 e rs75017182, sono largamente note per avere un impatto sulla funzionalità dell'enzima e sul rischio di tossicità indotte da fluoropirimidine, tanto da essere riconosciute da diverse società scientifiche (tra cui AIOM-SIF, CPIC e DPWG) come varianti da genotipizzare prima di iniziare il trattamento con fluoropirimidine al fine di stabilire il dosaggio ottimale di farmaco da somministrare. Per lo SNP missenso rs1801160, invece, esistono evidenze contrastanti in letteratura riguardo al suo ruolo come

variante predittiva del rischio di tossicità indotte da fluoropirimidine. Alla luce di ciò, l'obiettivo del presente lavoro è stato quello di condurre una revisione sistematica seguita da meta-analisi finalizzata produrre delle stime combinate e potenzialmente conclusive riguardo all'associazione tra lo SNP rs1801160 e la tossicità indotta da fluoropirimidine in pazienti oncologici.

La ricerca bibliografica è avvenuta ad ottobre 2021 utilizzando i database di PubMed, Web of Science ed EMBASE. Sono stati definiti eleggibili tutti i trial clinici randomizzati o gli studi di coorte nei quali i) fossero arruolati pazienti in trattamento con fluoropirimidine; ii) fosse investigata la correlazione tra la variante rs1801160 e il rischio di tossicità indotte da fluoropirimidine; iii) fossero estraibili i dati dei genotipi per lo SNP rs1801160; iv) gli studi fossero pubblicati in lingua inglese. Per ciascuno studio eleggibile sono stati estratti i dati relativi a: primo autore, anno di pubblicazione, numero di pazienti arruolati, Paese di arruolamento, età media e sesso dei pazienti, tipologia di neoplasia, regime terapeutico adottato, definizione della tossicità e genotipo. La qualità degli studi includibili nella revisione sistematica è stata valutata tramite la Newcastle-Ottawa Scale. Le stime combinate di associazione tra rs1801160 e la tossicità indotta da fluoropirimidine sono state calcolate come OR e relativi intervalli di confidenza al 95%. È stata applicata una meta-analisi ad effetti fissi o random, rispettivamente, in assenza o in presenza di eterogeneità tra gli studi primari stimata tramite indice di Higgins (I^2). È stato valutato il rischio di bias di pubblicazione tramite test di Egger e di Begg. Infine, è stata stimata la robustezza delle stime meta-analitiche mediante la conduzione di analisi di sensibilità.

La revisione della letteratura ha prodotto un totale di 1304 risultati, di cui 6 studi sono risultati eleggibili sulla base dei criteri di inclusione adottati. Tali studi sono stati pubblicati dal 2009 al 2019 e hanno arruolato pazienti esclusivamente europei affetti da diverse tipologie di tumori solidi, tra cui neoplasie alla mammella, al colon-retto e allo stomaco. La numerosità dei pazienti arruolati andava da un minimo di 124 ad un massimo di 2559 pazienti, per un totale di 5331 pazienti. Dalla meta-analisi condotta per valutare l'associazione tra rs1801160 e la tossicità complessiva indotta da fluoropirimidine è emerso come l'essere portatori dell'allele minore A per tale variante conferisca un rischio maggiore di sviluppare tossicità rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele G (OR 1,73, 95% IC 1,44-2,07, $p < 0.001$). Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza delle stime meta-analitiche e non è emerso un rischio statisticamente significativo di bias di pubblicazione. Sono state poi condotte delle meta-analisi per sottogruppi al fine di investigare il valore della variante genetica come predittore di tossicità specifiche indotte da fluoropirimidine, tra cui quella gastrointestinale, ematologica, neutropenia, e diarrea. L'essere portatori dell'allele minore A per rs1801160 si è riconfermato essere associato ad un aumentato rischio di sviluppare tossicità ematologica (OR 2,37, 95% IC 1,48-3,81, $p = 0.0003$), neutropenia (OR 1,87, 95% IC 1,49-2,34, $p < 0.00001$) e diarrea (OR 1,43, 95% IC 1,12-1,83, $p = 0.004$) ma non di predire il rischio di insorgenza di tossicità gastrointestinale ($p > 0.05$).

Il presente lavoro rappresenta la meta-analisi più aggiornata riguardo all'associazione tra la variante rs1801160 e la tossicità indotta da fluoropirimidine in pazienti europei affetti da diverse tipologie di tumori solidi. I risultati qui riportati, seppur incoraggianti, devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni della presente meta-analisi, tra cui: i) la ridotta dimensione campionaria su cui sono state calcolate le stime meta-analitiche; ii) avendo tutti gli studi eleggibili arruolato pazienti oncologici esclusivamente europei ed avendo tale variante genetica delle frequenze sostanzialmente differenti in altre etnie, i risultati qui ottenuti non sono estendibili a pazienti di origine geografica differente da quella europea; iii) data la ridotta numerosità di studi eleggibili, non è stato possibile analizzare l'associazione tra rs1801160 e altre tossicità di forte interesse clinico e caratterizzanti le fluoropirimidine, come ad esempio la cardiotossicità; iv) non è stato possibile aggiustare le stime meta-analitiche per potenziali fattori confondenti che potrebbero aver distorto i risultati ottenuti.

La variante rs1801160 del gene DPYD è risultata essere predittiva del rischio di tossicità indotta da fluoropirimidine in pazienti oncologici europei.

Parole chiave: fluoropirimidine, DPYD, tumori solidi

Riferimento bibliografico

[Kim W](#) et al. *J Pers Med* 2022, 12(2):225



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: tel. 02-29520311.
sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

SIF – FARMACOGENETICA

Newsletter del Gruppo di lavoro sulla Farmacogenetica della Società Italiana di Farmacologia

Registrazione del Tribunale di Milano n° 180 data 31/03/2010 ISSN 2282-4758

https://www.sifweb.org/la_societ%C3%A0#Gruppi_di_lavoro

Direttore	Dott. Salvatore Terrazzino (Università del Piemonte Orientale)
Coordinatore	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino)
Caporedattore	Dott. Gabriele Stocco (Università di Trieste)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Stefania Braidotti (Università di Trieste) Dott.ssa Sarah Cargnin (Università del Piemonte Orientale) Dott.ssa Raffaella Franca (Università di Trieste) Dott.ssa Francesca Gorini (Università di Bologna) Dott.ssa Sofia Pagarin (Università di Trieste) Dott.ssa Claudia Pisanu (Università di Cagliari) Dott.ssa Gloria Ravegnini (Università di Bologna)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Archivio SIF-Farmacogenetica
Edicola Virtuale SIF

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte

conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Le informazioni fornite nelle newsletters, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletters, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF-Farmacogenetica" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
