**Paziente5**

Sebbene le alterazioni di NF1 nelle neoplasie polmonari NSCLC siano state riportate come potenziale fattore predittivo di risposta all’immunoterapia, la variante riscontrata in questo caso è di significato incerto. Si segnala che in oltre la metà dei casi la presenza di alterazioni di NF1 si accompagna a co-mutazioni di TP53. La variante di TP53 riscontrata in NGS ha frequenza allelica elevata (69%); tuttavia, considerata la cellularità neoplastica del campione e l’insorgenza di malattia oltre i 50 anni (non nota anamnesi familiare o personale positiva per altre neoplasie) si ritiene improbabile che si tratti di una variante germinale per cui non si pone indicazione ad approfondimenti in tal senso. References: [Giraud JS et al. NF1 mutations as biomarker of response to immune checkpoint blockades for lung adenocarcinoma patients. NPJ Precis Oncol. 2024 Feb 10;8(1):32. doi: 10.1038/s41698-024-00524-x] [Redig AJ, et al. Clinical and Molecular Characteristics of NF1-Mutant Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2016 Jul 1;22(13):3148-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2377]

**Paziente6**

Tenuto conto delle terapie eseguite che comprendono BRAF e MEK inibitori non sussistono allo stato attuale solide evidenze a supporto di ulteriori trattamenti target contro l’alterazione di BRAF che si mantiene anche all’analisi NGS della rebiopsia in esame. Sono in corso trial con nuovi farmaci (es. plixorafenib) diretti verso alterazioni complesse di BRAF in varie patologie (compresi i carcinomi acinari e neuroendocrini del pancreas), ma anch’essi escludono chi ha già ricevuto in precedenza inibitori della stessa via di segnalazione. Riguardo alla LOH riportata, non si può avvalorare impatto terapeutico in quanto mancano gli elementi per supportare l’eventualità di un sottostante profilo HRD, in particolare si sottolinea la mancata risposta all’oxaliplatino ricevuto in prima linea. Segnaliamo comunque tra le delezioni riportate dal referto il gene CDKN2A: in considerazione della giovane età del paziente si raccomanda valutazione genetica se non già precedentemente eseguita. Infine, si ritiene utile ripetizione del profilo immunoistochimico dei microsatelliti per valutare in caso di instabilità possibili opportunità di accesso ad immunoterapia. References: [Florou V, et al. Comparative Genomic Analysis of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma (PACC) and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Unveils New Actionable Genomic Aberrations in PACC. Clin Cancer Res. 2023 Sep 1;29(17):3408-3417. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3724][Marabelle A et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105].