**Paziente9**

Le neoplasie polmonari SMARCA4 deficient sono più frequenti in soggetti di sesso maschile, con pregressa storia di fumo e in letteratura è stata rilevata ridotta risposta ai trattamenti chemioterapici, con prognosi infausta (mOS 4-7 mesi). La variante espressa in questo caso Gln555Ter è tipica del fenotipo SMARCA4-deficient.

Essendo i carcinomi indifferenziati SMARCA4 deficient un’entità rara, in letteratura sono riportati dati discordanti in merito alla risposta a immunoterapia, ma in una serie di 47 pazienti (25 indifferenziati SMARCA4 deficient e 22 casi NSCLC SMARCA4 deficient) l’aggiunta di immunoterapia in prima linea ha dimostrato un vantaggio rispetto alla sola chemioterapia.

*Lin Y, Yu B, Sun H, Zhang H, Hu Z, Zhang Y, Wu Z, Sun S, Zhao X, Yu H, Wu X, Li Y, Wang J, Wang H. Promising efficacy of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy for thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Sep;149(11):8663-8671. doi: 10.1007/s00432-023-04806-y. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37115272; PMCID: PMC10374696.*

**Paziente10**

L’alterazione dell’esone 19 EGFR L747\_A750delinsP coinvolge il dominio tirosinchinasico del recettore EGFR, come le più comuni delezioni dell’esone 19. Dall’utilizzo di tecniche NGS possiamo identificare la specifica alterazione genica, ma dal punto di vista biologico tutte le delezioni (e delins) dell’esone 19 condividono il medesimo significato e determinano sensibilità agli inibitori tirosinchinasici.

*Wang Y, Zheng R, Hu P, Zhang Z, Shen S, Li X. Patients harboring uncommon EGFR exon 19 deletion-insertion mutations respond well to first-generation EGFR inhibitors and osimeritinib upon acquisition of T790M. BMC Cancer. 2021 Nov 13;21(1):1215. doi: 10.1186/s12885-021-08942-x. PMID: 34774017; PMCID: PMC8590339.*

**Paziente11**

L’alterazione di JAK2 V617F è tipica della policitemia vera e di altre sindromi mieloproliferative. La ricerca di questa alterazione su sangue risultata negativa esclude la probabilità di concomitante patologia mieloproliferativa in questo paziente, insieme alla frequenza allelica del 5% riscontrata in NGS sul tessuto tumorale. Alterazioni di JAK2 sono stata riscontrate di rado anche in neoplasie solide (prevalenza 1% NSCLC) e le mutazioni attivanti come V617F sembrano associate a un’iperespressione di PDL1 (come in questo caso 60%) e conseguente possibile risposta a immunoterapia.

Tuttavia, i dati in letteratura sono ancora prematuri per stabilire un significato prognostico/predittivo delle alterazioni di JAK2 nei pazienti affetti da neoplasia solida.

*Li et al. Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications.  Genome Medicine (2017) 9:89 doi 10.1186/s13073-017-0478-1*

*Hundal J, Lopetegui-Lia N, Vredenburgh J (June 13, 2022) Discovery, Significance, and Utility of JAK2 Mutation in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Cureus 14(6): e25913. doi:10.7759/cureus.25913*

**Paziente12**

La variante di EGFR espressa risulta essere un’alterazione rara, da considerarsi dal punto di vista biologico come inserzione dell’esone 20. Per le alterazioni dell’esone 20 di EGFR al momento esiste una terapia di precisione approvata in seconda linea (Amivantamab), ma le comorbidità di questo paziente non consentono di eseguire la prima linea standard con chemioterapia a base di platino. Da alcuni lavori emerge una potenziale sensibilità agli inibitori tirosinchinasici di seconda generazione anche se i dati sono basati su una casistica limitata.

*Mountzios G, Planchard D, Lo Russo G et al. Molecular Epidemiology and Treatment Patterns of Patients With EGFR Exon 20-Mutant NSCLC in the Precision Oncology Era: The European EXOTIC Registry. JTO Clin Res Rep. 2022 Nov 20;4(1):100433. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100433. PMID: 36793384; PMCID: PMC9923191.*