**Paziente1**

Negli ultimi anni per i pazienti affetti da colangiocarcinoma intraepatico è stata riscontrata la presenza di un’alterazione molecolare con potenziale indicazione a trattamento target in una crescente percentuale dei casi (fino al 40% con le terapie attualmente disponibili).

In questo caso all’analisi NGS di prescreening in vista di protocollo sperimentale sono state riscontrate numerose alterazioni molecolari; tuttavia di tali varianti studiate anche tramite pannello genomico interno solo quella di TP53 è stata classificata come di significato patogenetico, mentre per le alterazioni di BAP1, NF1 e PTEN altresì riscontrate non ci sono ad oggi evidenze di significato clinico riportate nei principali database di riferimento.  
In considerazione della giovane età e della presenza di varianti in geni coinvolti in sindromi genetiche (MEN1, NF1, PTEN, TP53, MUTYH in particolare), tenuto conto anche dei valori di frequenza allelica, si ritiene utile valutazione genetica e verifica della eventuale presenza di alterazioni a livello germinale.  
Per quanto riguarda l’eventuale razionale di utilizzo di terapie a bersaglio molecolare: esistono dati sull’attività dei PARP inibitori in tumori solidi con alterazioni di BAP1 e CHEK2 che tuttavia sono estremamente limitati e non applicabili a questo caso specifico tenuto conto anche dell’assenza di risposta alla chemioterapia a base di platino (eseguiti 4 cicli con progressione alla prima rivalutazione); gli inibitori di NTRK hanno indicazione agnostica riconosciuta solo per i pazienti con fusione del gene NTRK, mentre l’alterazione di NTRK riscontrata dal pannello è una mutazione puntiforme missenso (R104H, VAF 49.2%) classificata come variante a significato incerto (1 solo caso di colangiocarcinoma riportato con questa variante nei database di riferimento) e che non assume valore predittivo di risposta agli NTRK inibitori. Da ultimo segnaliamo che la perdita di espressione di MTAP potrebbe diventare alterazione oggetto di interesse in quanto a seguito di iniziali dati preclinici sono in corso studi di Fase 1 con inibitori di PRMT5 in pazienti con tumori solidi MTAP deficient. Tuttavia, a nostra conoscenza, tali protocolli non sono al momento disponibili in Italia.

References: [Kendre G, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2023 Mar;78(3):614-626][Bezrookove V, et al. Niraparib Suppresses Cholangiocarcinoma Tumor Growth by Inducing Oxidative and Replication Stress. Cancers (Basel). 2021 Aug 31;13(17):4405][Engstrom LD, et al. MRTX1719 Is an MTA-Cooperative PRMT5 Inhibitor That Exhibits Synthetic Lethality in Preclinical Models and Patients with MTAP-Deleted Cancer. Cancer Discov. 2023 Nov 1;13(11):2412-2431]