**Paziente21   
32 anni**

Sulla rebiopsia linfonodale della paziente, la persistenza del riarrangiamento ALK/EML4 è stata confermata in FISH, non essendo disponibile materiale per le analisi a RNA. Le analisi su DNA sono state invece eseguite sia su tessuto istologico sia su biopsia liquida, quest’ultima con scarso ctDNA (forse conseguente all’avvio di un nuovo inibitore di ALK 10 giorni prima della sua effettuazione).

Sul materiale istologico sono state evidenziati

- mutazione patogenetica di BRAF, non-V600, non riportata in letteratura come meccanismo di resistenza noto ad agenti anti-ALK

- aumento del numero di copie del gene MYCN, il cui peso in letteratura sembra essere prevalentemente prognostico e non riportato come meccanismo di resistenza

- amplificazione a clusters di MET, noto meccanismo di resistenza ad anti-ALK di seconda generazione in prima linea (12% dei casi, ref. Dagogo-Jack I et al. MET Alterations Are a Recurring and Actionable Resistance Mechanism in ALK-Positive Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Jun 1;26(11):2535-2545.)

In assenza di mutazioni puntiformi del gene ALK (non identificate in hotspot né su biopsia solida, né liquida), il meccanismo di resistenza più probabile è quindi quello correlato all’amplificazione di MET. Non esistono ad oggi trial clinici disponibili, in Italia, per testare combinazioni di anti-ALK e anti-MET, per cui ad oggi non sussiste una ripercussione terapeutica di quanto evidenziato.

Questo dato andrebbe integrato con un NGS sul tessuto pre-trattamento (non disponibile internamente) per stabilire se le nuove alterazioni riscontrate (a carico di BRAF, MYCN, MET) siano ab initio o acquisite.