**Paziente3**

Nei pazienti affetti da neoplasie polmonari non a piccole cellule (NSCLC) l’incidenza di MET exon skipping è del 2-3%; come in questo caso l’alterazione è di più frequente riscontro in pazienti anziani e con storia di tabagismo. Solitamente si associa ad alti valori di PD-L1, tuttavia l’immunoterapia da sola è riportata avere efficacia ridotta in questa popolazione e anzi questa predispone ad un potenziale aumento della tossicità in corso di inibitori di MET (*Capmatinib e Tepotinib, attualmente indicati e rimborsati per la seconda linea di trattamento*). L’incidenza nei NSCLC della comutazione di KRAS ed in particolare della variante G13V (che ha valore di gain of function) in pazienti con MET exon skipping non è riportata in letteratura; tuttavia alterazioni di KRAS sono descritte come meccanismi di resistenza primaria e secondaria agli inibitori di MET, anche se dagli studi registrativi (fase 2, GEOMETRY e VISION) non abbiamo specifici dati riguardo agli outcome della popolazione KRAS mutata rispetto a quella KRAS wild type. Si segnala che entrambe le alterazioni sono associate a malattia maggiormente aggressiva e correlata a peggior prognosi.

References: [Rotow JK et al. Co-occurring Alterations in the RAS-MAPK Pathway Limit Response to MET Inhibitor Treatment in MET Exon 14 Skipping Mutation-Positive Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2020 Jan15;26(2):439-449][Suzawa K et al.Activation of KRAS Mediates Resistance to Targeted Therapy in MET Exon 14-mutant Non-small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2019 Feb 15;25(4):1248-1260]