**Paziente4**

Nei pazienti affetti da neoplasie polmonari non a piccole cellule (NSCLC) l’incidenza di alterazioni di KRAS è del 25%; tra queste l’80% è a carico del codone 12, tra cui la G12D è riportata nel 14-17%dei casi (terza per frequenza dopo G12C e G12V) associata con pazienti non fumatori, di sesso femminile e correlata a ridotta risposta all’immunoterapia per presenza di microambiente tumorale più freddo e neoplasie con un più basso TMB. Non esiste attualmente un farmaco target approvato per questa specifica alterazione nelle neoplasie polmonari, ma ci sono diverse molecole in studio.   
La presenza di FGFR G380R è nota in varie neoplasie solide, in particolare più frequentemente riscontrata nelle neoplasie uroteliali; è stata descritta nei NSCLC, anche se più caratteristica dell’istologia squamocellulare rispetto all’adenocarcinoma. Esistono diverse molecole target attive studiate nelle neoplasie solide contro le alterazioni di FGFR, in particolare erdafitinib è risultata attiva sia in fusioni che mutazioni, anche se questa specifica mutazione era stata esclusa nello studio di fase 3.  
Le due alterazioni (KRAS G12D e FGFR G380R) sono note separatamente in letteratura, mentre non si hanno riscontri per quanto riguarda la loro compresenza e interazione dal punto di vista dell’impatto prognostico e predittivo. In generale, le alterazioni di FGFR nel NSCLC sono descritte come meccanismo di resistenza primaria o acquisita ai KRAS inibitori.

References. [Ricciuti B, et al. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and immunophenotypic correlates of KRASG12D-mutated non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1029-1040][Pacini L, et al. Targeting the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Family in Lung Cancer. Cells. 2021 May 10;10(5):1154.]