**Paziente13**

L’istotipo scarsamente differenziato, la presenza di 3 alterazioni di TP53 e lo status SMARCA4 deficient (all’analisi immunoistochimica eseguita sulla localizzazione pleurica eseguita a Giugno 2023) sono coerenti con l’aggressività della patologia in esame e con la limitata efficacia dei trattamenti eseguiti. All’analisi NGS sia su ctDNA sia su tessuto è stata riscontrata un’alterazione patogenetica di ATM, uno dei geni coinvolti nel pathway del DNA-damage repair e potenzialmente alla base di un fenotipo HRD (homologous recombination deficiency). In patologie a diversa primitività (ca ovarico, ca prostatico) è consolidato l’utilizzo dei PARP inibitori in neoplasie con deficit della ricombinazione omologa (HRD+); nel caso in esame, sebbene la frequenza allelica della mutazione ATM su tessuto (VAF 45%) e la presenza di multiple alterazioni geniche riscontrate in NGS supportino la possibilità che il paziente possa avere un profilo HRD+, la mancata risposta al platino (presente in 2 linee di trattamento) contrasta con tale ipotesi. Solo un test HRD potrebbe chiarire il fenotipo, ma non è rimborsato per le neoplasie polmonari.

Allo stato attuale i dati in letteratura sull’utilizzo dei PARP-inibitori nelle neoplasie polmonari sono limitati: è stata rilevata la sensibilità ai PARP-inibitori in linee cellulari di NSCLC HRD+, mentre gli studi clinici eseguiti o in corso si sono proposti per lo più di indagare l’efficacia di terapie di associazione con la finalità di migliorare il microambiente tumorale e favorire una maggior risposta all’immunoterapia. Sono stati riportati casi di NSCLC con mutazione di BRCA e risposta a PARP inibitori. In considerazione dei trattamenti eseguiti, delle buone condizioni generali, dell’ulteriore progressione di malattia, vista l’alterazione patogenetica di ATM riscontrata e presa visione delle limitate evidenze in letteratura si reputa verosimile razionale biologico a supporto di eventuale sensibilità ai PARP inibitori in questo specifico caso (da effettuare se disponibile all’interno di protocollo sperimentale). In considerazione della frequenza allelica si ritiene indicata valutazione genetica.

[Ji W, Weng X, Xu D, Cai S, Lou H, Ding L. Non-small cell lung cancer cells with deficiencies in homologous recombination genes are sensitive to PARP inhibitors. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Jan 29;522(1):121-126][ Inno A, Picece V, Bogina G, Settanni G, Viassolo V, Salgarello M, Gori S. Niraparib for the Treatment of Metastatic NSCLC in a Patient With BRCA2 Germinal Mutation: A Case Report. Clin Lung Cancer. 2024 Mar;25(2):175-179] [Olivares-Hernández A et al. Efficacy and safety of PARP inhibitor in non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. Chin Clin Oncol. 2023 Dec;12(6):62]

**Paziente14**

Il carcinoma pleomorfo con componente a cellule giganti rientra negli istotipi sarcomatoidi delle neoplasie toraciche, generalmente caratterizzati da peggior prognosi e da limitata risposta alla chemioterapia. In merito alla presenza di mutazione di RET: la bassa frequenza allelica della variante (VAF 14%) e l’assenza di comorbidità suggestive portano e ritenere molto poco probabile presenza di sindrome MEN. La compresenza delle due alterazioni (RET e KRAS) non è riportata in concomitanza in questo specifico setting. Alterazioni di KRAS G12D e alta espressione di PD-L1 sono reperti di comune riscontro nell’istotipo pleomorfo; negli stadi avanzati di malattia queste caratteristiche sono risultate predittive di scarsa risposta a immunoterapia, tuttavia questo dato non è riportato per i pazienti sottoposti a immunoterapia nel setting adiuvante.

[Yvorel V et al. PD-L1 expression in pleomorphic, spindle cell and giant cell carcinoma of the lung is related to TTF-1, p40 expression and might indicate a worse prognosis. PLoS One. 2017 Jul 3;12(7):e0180346][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]

**Paziente15**

Da una review molecolare sui sottotipi di LCNEC, le neoplasie con istotipo combinato con adenocarcinoma sono risultati avere alterazioni di KRAS nel 50% dei casi, di cui la metà KRASG12C. Nello studio di fase 2 di sotorasib (KRAS inibitore con cui il paziente è attualmente in terapia) erano inclusi 3 pazienti con istotipo LC, anche se non abbiamo a disposizione dati su ORR PFS e OS diversificate per istologi. L’alterazione di RAD50 non è stata descritta nei principali database di riferimento; il gene RAD50 è coinvolto nel pathway del DNA-damage repair e potenzialmente alla base di un fenotipo HRD+ (homologous recombination deficiency); tuttavia solo un test HRD potrebbe chiarire il fenotipo, ma non è rimborsato per le neoplasie polmonari.

L’impatto che questa specifica mutazione possa avere sull’efficacia dei KRAS inibitori non è noto, in quanto non sono descritti casi in letteratura di compresenza di KRAS e RAD50.

[Simbolo M et al. Combined Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of the Lung: Integrative Molecular Analysis Identifies Subtypes with Potential Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2022 Sep 24;14(19):4653][Mekonnen N, Yang H, Shin YK. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian, Breast, Colorectal, Pancreatic, Non-Small Cell Lung and Prostate Cancers, and the Mechanisms of Resistance to PARP Inhibitors. Front Oncol. 2022 Jun 17;12:880643]