**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]

**Paziente 2**

Le fusioni di ALK nelle neoplasie tiroidee (partner principali di fusione STRN e EML4) sono state riportate in 1-3% dei casi dei carcinomi papillari. Carcinomi tiroidei ALK riarrangiati possono essere riscontrati sia in pazienti con storia di esposizione a radiazioni sia in assenza; tuttavia in pazienti con precedente esposizione a radiazioni la percentuale di fusioni di ALK risulta più alta (7-9%). Nel caso in discussione sebbene la diagnosi istologica iniziale sia di carcinoma follicolare (eseguita esternamente), l’istologia papillare riscontrata alla recidiva appare essere maggiormente coerente con l’alterazione molecolare descritta (si potrebbe prendere in considerazione eventuale revisione dei preparati istologici per conferma). In letteratura la presenza di fusione STRN-ALK nelle neoplasie tiroidee è risultata associata ad aggressività della malattia e alla tendenza ad un fenotipo maggiormente indifferenziato. Non sono riportati studi randomizzati che valutino l’utilizzo di ALK inibitori in pazienti con carcinoma tiroideo ALK riarrangiato; seppur in presenza di razionale biologico, allo stato attuale non è possibile definire il valore predittivo di questa alterazione rispetto all’utilizzo di ALK inibitori nel carcinoma tiroideo per la presenza di evidenze molto limitate (un solo case report documenta risposta in corso di trattamento con alectinib in paziente affetto da carcinoma tiroideo con fusione STRN-ALK)

References

[Panebianco F, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. Endocr Relat Cancer. 2019 Nov;26(11):803-814][Zhu L, Ma S, Xia B. Remarkable response to alectinib for metastatic papillary thyroid cancer with STRN-ALK fusion: A case report. Front Oncol. 2022 Nov 9;12:1009076.]

**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]

**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.]