**Paziente17 60 anni affetta da adenocarcinoma polmonare stadio IV con mutazione EGFR L858R e comutazione di PTEN D107Y**

Conclusioni: le comutazioni di PTEN sono descritte in letteratura nel 6.6% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule EGFR mutate. (Gkountakos A et al. PTEN in Lung Cancer: Dealing with the Problem, Building on New Knowledge and Turning the Game Around. Cancers (Basel). 2019 Aug 9;11(8):1141). In questo caso la simile frequenza allelica delle due mutazioni (EGFR 16% e PTEN 20%) non consente di ipotizzare che si tratti di un subclone. L’alterazione di PTEN D107Y è localizzata nel dominio tirosinchinasico, classificata come patogenetica (loss-of-function) ed è stata riscontrata anche in altre neoplasie solide (cerebrali e endometriali in particolare). Limitate sono le evidenze per quanto concerne le neoplasie polmonari: uno studio sulla presenza di comutazioni in pazienti con neoplasia polmonare EGFR mutata pare suggerire un valore predittivo e prognostico negativo della presenza di PTEN-loss (Blons H et al; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). PTEN, ATM, IDH1 mutations and MAPK pathway activation as modulators of PFS and OS in patients treated by first line EGFR TKI, an ancillary study of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) Biomarkers France project. Lung Cancer. 2021 Jan;151:69-75). Da questo presupposto sono stati eseguiti studi che propongono di associare EGFR-TKI a inibitori della via PIK3CA/ AKT/mTOR, ma attualmente nessuno dei regimi di combinazione ha dimostrato beneficio in questa indicazione.

**Paziente18 72 anni affetto da recidiva endobronchiale di carcinoma squamoso polmonare con riscontro di fusione FGFR3 (17)::TACC3 (11) e della mutazione di PIK3CA Glu545Lys**

Conclusioni: le fusioni di FGFR sono state descritte nei pazienti con NSCLC, in particolare la fusione FGFR3::TACC3 è stata riscontrata con una frequenza fino al 2.9% nelle neoplasie a istologia squamosa, con una maggiore prevalenza in soggetti maschi e fumatori. (Capelletti M et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2014 Dec 15;20(24):6551-8). In oltre la metà dei casi (58%) questa alterazione si accompagna a comutazioni, tra cui alterazioni della via PIK3CA come in questo caso.   
La fusione FGFR3::TACC3 è patogenetica e comprende il dominio tirosinchinasico di FGFR. Potenzialmente rappresenta un fattore predittivo di risposta agli inibitori della fusione di FGFR: farmaci attivi contro questa alterazione sono approvati dopo fallimento della chemioterapia in altre neoplasie solide (colangiocarcinoma e tumore uroteliale) (Loriot Y et al; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971)Inizio modulo. Attualmente non sono disponibili da linee guida opzioni terapeutiche dirette contro questo target nelle neoplasie polmonari. Tuttavia, visto il razionale biologico e il potenziale beneficio da trattamento target, qualora il paziente avesse necessità di avviare una terapia sistemica sarebbe indicato verificare la possibilità di inserimento in trial clinici (ad esempio basket trial con inibitori di FGFR). Strategie di combinazione antiFGFR e antiPIK3CA sono state testate solo in modelli cellulari e sembrano avere un’azione sinergica. (Facchinetti F et al. Resistance to Selective FGFR Inhibitors in FGFR-Driven Urothelial Cancer. Cancer Discov. 2023 Sep 6;13(9):1998-2011)

**Paziente19 75 anni affetta da adenocarcinoma polmonare stadio IV con riscontro NGS di mutazione composta di EGFR es 18 Gly719Arg e EGFR es 20 Arg776His**

Conclusioni: le mutazioni composte di EGFR si verificano nel 5-7% delle neoplasie polmonari EGFR mutate e non appaiono associate a particolari fattori clinico-patologici. La paziente presenta una combinazione di due mutazioni uncommon con un’alterazione a livello dell’esone 18 (Glu719Arg) e una a livello dell’esone 20 (Arg776His). La prima è una mutazione di sensibilità agli inibitori tirosinchinasici, con dati più consistenti sull’utilizzo di afatinib rispetto a osimertinib. (Attili I, et al. Uncommon EGFR Compound Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review of Available Evidence. Curr Oncol. 2022 Jan 9;29(1):255-266). La mutazione nell’esone 20 è anch’essa descritta come attivante; in letteratura sono riportati casi con buon controllo di malattia con afatinib in pazienti con neoplasie polmonari esprimenti questa alterazione. Si segnala che le due alterazioni presentano simile frequenza allelica elevata (Gly719Arg f.a.61%, Arg776His f.a. 68%), per cui si potrebbe presupporre un aumento del numero di copie del gene EGFR nella neoplasia. Sebbene sia evenienza rara e la paziente non abbia in anamnesi familiarità per neoplasie, sono riportati in letteratura due diversi case report con presenza della variabile R776H in forma germinale, per cui potrebbe essere presa in considerazione una valutazione del caso da parte dei colleghi della Genetica Medica e qualora fosse indicato eventuali opportuni approfondimenti. (Guo T et al. Two cases of non-small cell lung cancer patients with somatic or germline EGFR R776H mutation. Lung Cancer. 2021 Nov;161:94-97) (van Noesel J et al. Activating germline R776H mutation in the epidermal growth factor receptor associated with lung cancer with squamous differentiation. J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):e161-4)

**Paziente20 66anni affetta da adenocarcinoma polmonare stadio IV con riscontro NGS di mutazione composta di EGFR L858R e EGFR Ala289Thr**

Conclusioni: le mutazioni composte di EGFR si verificano nel 5-7% delle neoplasie polmonari EGFR mutate e non appaiono associate a particolari fattori clinico-patologici. (Attili I, et al. Uncommon EGFR Compound Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review of Available Evidence. Curr Oncol. 2022 Jan 9;29(1):255-266). La paziente presenta una combinazione di mutazione common nell’esone 21 L858R (frequenza allelica 76%) e mutazione uncommon Ala289Thr (frequenza allelica 77%). L858R è una nota alterazione di sensibilità agli inibitori tirosinchinasici, mentre la seconda alterazione Ala289Thr si trova nel dominio extracellulare della proteina. Non sono attualmente disponibili dati riguardanti l’impatto prognostico e predittivo di questa seconda mutazione nei NSCLC. La frequenza allelica elevata delle due mutazioni potrebbe indicare un aumento del numero di copie del gene EGFR, anche se nell’analisi molecolare di questa neoplasia è noto anche un aumento del numero di copie del gene MET (numero medio copie MET=4.3; rapporto MET/ CEN7=1.1). La compresenza di amplificazione di MET e EGFR tuttavia è poco probabile in quanto perché si verifichi sarebbe necessaria un’alterazione cromosomica estesa del cromosoma 7