*Paziente7*

*Adenocarcinoma polmonare. NGS interno 25-M-01194: mut BRAF G469A (VAF 7%)*

L’alterazione di BRAF riscontrata risulta essere una mutazione nell’esone 11 di BRAF, riconosciuta come patogenetica dai database di riferimento. Si tratta di una mutazione di classe 2, descritta in casi di melanoma e neoplasie polmonari non a piccole cellule (NSCLC). Nel NSCLC il codone G469 è descritta essere la più frequente alterazione di BRAF non-V600. Attualmente le linee guida non prevedono terapia specifica diretta contro questo target. I dati di letteratura sono limitati alla presenza di case report che riportano aneddotica risposta alla combinazione BRAFi e MEKi o a anti-PD1. Pertanto una terapia diretta contro questo target (o pan-RAF inibitori) potrebbe essere presa in considerazione se disponibile all’interno di protocolli sperimentali; a nostra conoscenza non attualmente disponibili protocolli in Italia.

References: [Wu H et al. A large-scale, multicenter characterization of BRAF G469V/A-mutant non-small cell lung cancer. Cancer Med. 2024 May;13(10):e7305. doi: 10.1002/cam4.7305][Dagogo-Jack I. Durable Response to Dabrafenib Combined With Trametinib in a Patient With NSCLC Harboring a BRAF G469A Mutation. J Thorac Oncol. 2020 Oct;15(10):e174-e176. doi: 10.1016/j.jtho.2020.07.007][Rittberg R et al. Immunotherapy Benefit in a Patient With Non-Small Cell Lung Cancer and a Rare BRAF Mutation. Cureus. 2020 Oct 28;12(10):e11224. doi: 10.7759/cureus.11224]

*Paziente8*

*Adenocarcinoma del pancreas. NGS esterni: germinale positivo per doppia alterazione BRCA2. Test somatico: KRAS G12V. MET R988C (VAF50%)*

La doppia alterazione di BRCA2 emersa dal test germinale è coerente con la risposta clinica e laboratoristica ai sali di platino e supporta razionale biologico di utilizzo di PARPi di mantenimento (dati studio Fase 3), sebbene allo stato attuale la terapia con olaparib non sia rimborsata in Italia. In merito al quesito specifico di discussione, l’utilizzo con MET inibitori non trova indicazione in quanto l’alterazione di MET riscontrata (R988C, anche riportata come R970C) è classificata come benigna/potenzialmente benigna nei principali database di riferimento.

References: [Golan T et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387] [Tyner JW et al. MET receptor sequence variants R970C and T992I lack transforming capacity. Cancer Res. 2010 Aug 1;70(15):6233-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0429] [varsome.com/variant/hg38/MET%20R988C?annotation-mode=somatic] [www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/41623/?oq="met"[GENE]+"r988C"[VARNAME]&m=NM\_000245.4(MET):c.2908C>T%20(p.Arg970Cys)%3Fterm=met%20r988C#new-germline-citation]