**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)