

Ameloblastoma con mutación BRAF p.V600E: Estado actual de las terapias dirigidas

Manuel F. Concha-Vera¹, Juan P. Vargas-Buratovic¹, José M. López-Valladares¹,
Francisco J. Rojas-Cuellar¹, Hector G. Galindo-Aranibar¹,
Camila Foncea-Riquelme de la Barrera¹

Ameloblastoma with BRAF p.V600E Mutation: Current Status of Targeted Therapies

Ameloblastoma is a benign odontogenic neoplasm characterized by locally aggressive clinical behavior and a high recurrence rate. The identification of the BRAF p.V600E mutation in these tumors has facilitated the development of targeted therapies using BRAF and MEK inhibitors, which have emerged as a less invasive and lower-morbidity alternative for locally advanced cases. To date, the use of these therapies has been reported mainly through case reports and clinical series, demonstrating tumor volume reduction that enables more conservative surgical approaches. This literature review aims to describe the MAPK signaling pathway, evaluate its role in the pathogenesis of ameloblastoma, and synthesize the current evidence on the therapeutic use of BRAF inhibitors. A structured search was conducted in PubMed and Embase, including English-language articles addressing molecular mechanisms, the clinical relevance of the mutation, and treatment outcomes with MAPK pathway inhibitors. Key challenges are also discussed, such as treatment standardization, evaluation of long-term response, and the need for clinical trials.

Keywords: ameloblastoma; jaw; proto-oncogene proteins B-raf; mitogen-activated protein kinases.

Resumen

El ameloblastoma corresponde a una neoplasia odontogénica benigna, caracterizada por un comportamiento clínico localmente agresivo y una alta tasa de recurrencia. La identificación de la mutación BRAF p.V600E en estos tumores ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas con inhibidores de BRAF y MEK, las cuales se han posicionado como una alternativa menos invasiva y con menor morbilidad en casos localmente avanzados. Actualmente, el uso de estas terapias ha sido documentado a través de reportes de caso y series clínicas, evidenciando una reducción del volumen tumoral permitiendo realizar procedimientos quirúrgicos más conservadores. En este contexto, la presente revisión de la literatura tiene como objetivo describir la vía MAPK, analizar su relevancia en la patogénesis del ameloblastoma e integrar la evidencia existente sobre el uso de inhibidores de BRAF en su tratamiento. Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos *PubMed* y *Embase*, incluyendo artículos en inglés que abordaran mecanismos moleculares, implicancia clínica de la mutación y resultados terapéuticos con inhibidores de la vía MAPK. Asimismo, se discuten los desafíos en relación con la estandarización del tratamiento, la evaluación de la respuesta a largo plazo y la necesidad de estudios clínicos.

Palabras clave: ameloblastoma; mandíbula; proteínas proto-oncogénicas B-raf; proteínas quinasa activadas por mitógenos.

¹Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Medicina. Santiago, Chile.

Recibido el 2025-05-02 y aceptado para publicación el 2025-06-03.

Correspondencia a:

Dr. Manuel Concha Vera
manuelconchavera@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El ameloblastoma es una neoplasia benigna derivada del epitelio odontogénico, caracterizada por un crecimiento lento pero localmente agresivo, con una alta tendencia a la recidiva y, en raras ocasiones, capacidad de generar metástasis¹. Según la quinta edición de la Clasificación de Tumores de Cabeza y Cuello de la OMS, publicada en 2022², se reconocen cinco variantes de esta entidad: convencional, extraóseo o periférico, uniuístico, metastásico y adenoideo.

La incidencia global del ameloblastoma es baja, estimándose en aproximadamente 0,92 casos por millón de personas-año³. Afecta principalmente a adultos jóvenes, con mayor prevalencia en la tercera y cuarta décadas de vida, y una ligera predominancia en hombres³. Aunque suele localizarse en la mandíbula, particularmente en la región posterior, también puede presentarse en la maxila, donde su comportamiento clínico y molecular tiende a diferir³. El tratamiento del ameloblastoma se divide tradicionalmente en intervenciones conservadoras y resecciones radicales⁴. Las primeras, como la enucleación y la marsupialización, presentan menor morbilidad pero un alto riesgo de recurrencia, mientras que las resecciones radicales, como la hemimandibulectomía, ofrecen un control local más efectivo a expensas de un mayor impacto funcional, estético y psicológico^{4,5}. Las tasas de recurrencia varían entre 0 y 50%, dependiendo del tipo de intervención y del margen quirúrgico logrado⁵.

La identificación de la mutación BRAF p.V600E en los ameloblastomas mandibulares ha cambiado el panorama terapéutico de esta patología⁶. Esta mutación, que activa constitutivamente la vía de señalización MAPK (quinasa activada por mitógenos), ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas con inhibidores de BRAF que han mostrado resultados prometedores al reducir el tamaño tumoral y mejorar los resultados funcionales y estéticos⁶. La presente revisión de la literatura tiene como objetivo describir la vía MAPK, analizar su relevancia en la patogénesis del ameloblastoma e integrar la evidencia existente sobre el uso de inhibidores de BRAF en su manejo.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en *PubMed* hasta el 1° de abril de 2025, incluyendo artículos en inglés con acceso a texto completo. La estrategia combinó términos *MeSH* ("Proto-Onco-

gene Proteins B-raf", "Mitogen-Activated Protein Kinases", "Ameloblastoma") con términos libres "BRAF V600E*", "BRAF mutation*", "MAPK pathway", "BRAF inhibitor*", "MEK inhibitor*", empleando operadores booleanos (AND, OR). Como complemento, se realizó una revisión manual de las listas de referencias de los artículos seleccionados, además de búsquedas adicionales en *Embase* para identificar literatura relevante no recuperada en la búsqueda primaria. Asimismo, se incluyeron documentos técnicos y reportes regulatorios (FDA) relacionados con la aprobación y seguridad de inhibidores de la vía MAPK. Se incluyeron artículos originales, revisiones, ensayos clínicos y reportes de caso que abordaran la mutación BRAF p.V600E y su tratamiento en ameloblastoma. La información fue analizada mediante una síntesis narrativa, considerando aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos.

Resultados y Discusión

Vía de señalización MAPK

La vía MAPK (quinasa activada por mitógenos) (Figura 1) regula procesos celulares esenciales como la proliferación, diferenciación, apoptosis y el ciclo celular⁷. Su activación comienza con la unión de ligandos a receptores tirosina quinasa (RTK), que promueve la activación de Ras mediante proteínas adaptadoras como Grb2 y SOS⁸. Ras-GTP activa a RAF, destacando BRAF como una isoforma clave, que fosforila a MEK1/2, activando finalmente a ERK1/2. Estas quinasas se translocan al núcleo y regulan la transcripción génica mediante la fosforilación de factores de transcripción^{9,10}. La activación aberrante de esta vía se ha asociado con la tumorigénesis, lo que ha impulsado el desarrollo de inhibidores que bloquean componentes clave de esta cascada, como BRAF o MEK⁶.

Mutación BRAF p.V600E

En el gen BRAF se han identificado más de 40 mutaciones con implicancia en distintos tipos de neoplasias, siendo la mutación V600E la más prevalente. Esta mutación consiste en una transversión de timina por adenina en la posición 1799 del exón 15, lo que conlleva la sustitución de valina por ácido glutámico en el codón 600. Este cambio provoca una activación constitutiva de la proteína BRAF, aumentando hasta 500 veces su actividad cinasa basal y generando una estimulación sostenida de la vía de señalización MEK/ERK, con el consiguiente incremento en la proliferación celular¹¹. Si bien esta

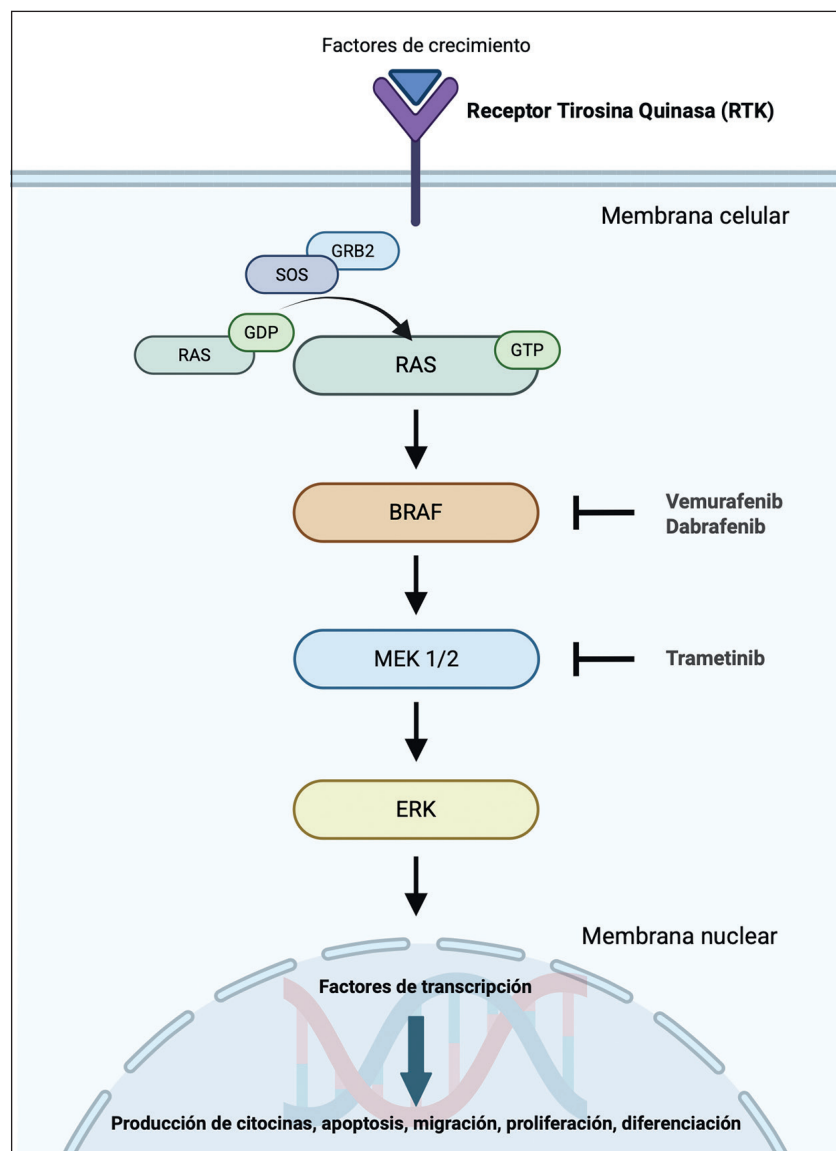


Figura 1. Esquema de la vía de señalización MAPK (elaboración propia). La vía MAPK es un sistema clave de transducción de señales que regula la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Su activación inicia con la unión de ligandos a receptores tirosina quinasa (RTK), desencadenando una cascada que involucra a Ras, BRAF, MEK1/2 y ERK1/2, culminando en la regulación de la expresión génica. La activación aberrante de esta vía se asocia a diversos tumores, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas. Vemurafenib y dabrafenib inhiben BRAF mutado (V600E), mientras que trametinib bloquea MEK, reduciendo la proliferación tumoral.

alteración ha sido ampliamente documentada en tumores como el melanoma cutáneo, el carcinoma papilar de tiroides y el adenocarcinoma colorrectal¹², fue en el año 2014 cuando Kurppa et al., reportaron por primera vez la presencia de la mutación BRAF p.V600E en pacientes con ameloblastoma¹³.

En el contexto del ameloblastoma, metaanálisis han reportado una alta prevalencia de la mutación BRAF p.V600E, con tasas que alcanzan el 65,3%¹⁴ y el 70,49%⁶ en las series analizadas. Su detección es significativamente más frecuente en tumores localizados en la mandíbula^{6,13,15,16}, mientras que en los ameloblastomas maxilares se han descrito con mayor prevalencia mutaciones en la proteína

Smoothened (SMO), componente clave de la vía de señalización *Hedgehog*, la cual no pertenece a la vía MAPK¹⁶. Además, en casos negativos para BRAF, se han identificado otras alteraciones moleculares, como mutaciones en FGFR2 y RAS, que podrían constituir blancos terapéuticos alternativos¹⁷. Esta diversidad molecular según la localización anatómica del tumor evidencia la heterogeneidad biológica del ameloblastoma, lo que refuerza la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados basados en el perfil genético de cada caso.

Por otro lado, se ha reportado que la mutación BRAF p.V600E presenta una mayor incidencia en pacientes jóvenes (edad ≤ 23 años), lo que podría

explicarse por la mayor actividad odontogénica en etapas tempranas del desarrollo^{6,16}. En este contexto, se ha propuesto que factores asociados a la odontogénesis, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), podrían activar la vía MEK/ERK a través de diferentes rutas de señalización downstream¹⁶. Estas mismas rutas podrían ser estimuladas de manera aberrante por mutaciones en BRAF, favoreciendo la formación del ameloblastoma¹⁶. Algunos estudios han sugerido una mayor tasa de recurrencia en mujeres con ameloblastomas BRAF p.V600E positivos, lo que podría indicar un mayor riesgo en este subgrupo clínico¹⁵. Sin embargo, un metaanálisis no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de la mutación BRAF p.V600E (OR = 1,14; IC 95%: 0,83–1,57; p = 0,41), con baja heterogeneidad entre los estudios⁶.

Dada su elevada frecuencia, se ha postulado que la mutación BRAF p.V600E podría tener valor pronóstico, particularmente en relación con la recurrencia tumoral. No obstante, la evidencia actual no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recidiva entre los casos BRAF p.V600E positivos y negativos^{14,15}. Asimismo, factores clínicos como la edad o la localización anatómica no parecen modificar este riesgo en función del estado mutacional¹⁵. Por el contrario, el factor más consistentemente asociado a la recurrencia es la modalidad de tratamiento quirúrgico, siendo significativamente mayor el riesgo de recidiva tras procedimientos conservadores en comparación con resecciones radicales¹⁵. Sin embargo, no se ha determinado si esta relación varía según la presencia o ausencia de la mutación BRAF p.V600E, debido a la falta de datos específicos desagregados por subgrupo mutacional^{5,15}. Adicionalmente, estudios han demostrado que la presencia de esta mutación no se asocia con cambios relevantes en la actividad proliferativa tumoral, la expresión de CD138/síndecán-1 ni con diferencias en la supervivencia libre de enfermedad¹⁸. En consecuencia, la recurrencia del ameloblastoma debe entenderse como un fenómeno multifactorial, en el cual la mutación BRAF p.V600E constituye un elemento relevante desde el punto de vista biológico y terapéutico, pero no predictivo de la evolución clínica por sí solo^{15,19}.

La mutación BRAF p.V600E no solo cumple un rol central en la patogénesis del ameloblastoma, sino que también se ha consolidado como un marcador diagnóstico de alta relevancia y un objetivo terapéutico clave⁶. Técnicas convencionales como la inmunohistoquímica (IHC) han mostrado alta sensibilidad y especificidad en su detección, posi-

cionándose como una estrategia diagnóstica inicial preferente por su bajo costo, rapidez y menor dependencia de la calidad del tejido en comparación con métodos moleculares más complejos como la PCR en tiempo real o la secuenciación de nueva generación (NGS)²⁰. Además, tecnologías emergentes como la radiómica han mostrado utilidad para predecir este estado mutacional de forma no invasiva, alcanzando altos valores predictivos mediante modelos de machine learning aplicados a imágenes de tomografía computarizada²¹. Este enfoque no solo podría optimizar el diagnóstico en contextos con acceso limitado a estudios moleculares, sino también apoyar en la selección preoperatoria de terapias dirigidas, minimizando la necesidad de biopsias invasivas y permitiendo una medicina de precisión más accesible y eficaz.

Inhibidores de la vía MAPK

La identificación de la mutación BRAF p.V600E ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas como alternativa menos invasiva en el manejo del ameloblastoma²². Fármacos como vemurafenib y dabrafenib inhiben selectivamente la actividad aberrante de BRAF mutado, bloqueando la señalización constitutiva de la vía MEK/ERK y reduciendo así la proliferación celular (Figura 1)^{22,23}. Su eficacia ha sido reportada en mutaciones como V600E, V600D y V600R²³. No obstante, la monoterapia con inhibidores de BRAF puede asociarse a efectos adversos como la activación paradójica de la vía MAPK, la cual se ha vinculado al desarrollo de neoplasias cutáneas adquiridas en otros contextos oncológicos^{24,25}. Además, se ha planteado que el surgimiento de mecanismos de resistencia adquirida podría limitar la efectividad sostenida de estos tratamientos²⁶. En neoplasias como el melanoma, se ha descrito la aparición de mutaciones secundarias en NRAS, amplificaciones del gen BRAF y activación de rutas alternas como PI3K/AKT tras exposición prolongada a estos fármacos²⁶, no obstante, este fenómeno no ha sido documentado en ameloblastomas²⁷.

Para abordar las limitaciones de los inhibidores de BRAF en monoterapia, se ha propuesto la combinación con inhibidores de MEK, como trametinib, lo que permite bloquear la señalización de forma más eficaz y prolongada²³. Esta estrategia no solo evita la reactivación compensatoria de la vía MAPK, sino que también potencia la respuesta inmune tumoral, incrementando la infiltración de células T y favoreciendo la expresión de HLA clase I²³. En el año 2022, *Food and Drug Administration* (FDA) otorgó la aprobación a dabrafenib en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes adultos

y pediátricos con tumores sólidos no resecables o metastásicos con mutación BRAF p.V600E que han progresado después del tratamiento previo y no tienen opciones de tratamiento alternativas satisfactorias²⁸. Kaye et al., 2015²⁹, fueron los primeros en informar una respuesta positiva a dabrafenib en conjunto con trametinib en un caso de ameloblastoma metastásico recurrente con mutación BRAF p.V600E. Sin embargo, hasta la fecha, no se han realizado estudios comparativos que evalúen de manera directa la eficacia y costo-efectividad de los inhibidores de BRAF en monoterapia frente a su uso combinado con inhibidores de MEK, lo que constituye una brecha importante en el conocimiento actual y una oportunidad para investigaciones futuras.

En la actualidad, la evidencia disponible sobre la respuesta clínica de pacientes con mutación BRAF p.V600E tratados con inhibidores de BRAF en el contexto del ameloblastoma es limitada y se basa principalmente en reportes y series de casos (Tabla 1 y Tabla 2)^{27,29-40}. La mayoría de los estudios publicados han documentado el uso de dabrafenib, administrado tanto en monoterapia como en combinación con trametinib^{27,29-36,39,40}. Asimismo, se ha informado el empleo de otros inhibidores de la vía MAPK, como vemurafenib, aunque con menor frecuencia^{37,38}. En cuanto a la duración del tratamiento, esta presenta una media general de 13,4 meses, con un rango que varía entre 4 y 35 meses²⁷. Al analizar por modalidad terapéutica, la duración promedio para tratamientos exclusivamente farmacológicos es de 14,25 meses, mientras que en contextos neoadyuvantes se ha estimado en 12,11 meses²⁷.

La evidencia sugiere que los inhibidores de BRAF tienen un papel destacado en contextos neoadyuvantes para el manejo del ameloblastoma, más que como una terapia definitiva para su erradicación. Su principal beneficio radica en la reducción significativa del volumen tumoral, lo que permite realizar procedimientos quirúrgicos más conservadores y con menor morbilidad²⁷. Sin embargo, la respuesta terapéutica es heterogénea y actualmente no es posible predecir con certeza cuáles pacientes presentarán una mejor evolución clínica. En los estudios, se ha documentado una resolución completa en el 8,3% de los casos (2/24)^{30,36}, resolución parcial en el 83,3% (20/24)^{27,29-31,34, 37-40} y ausencia de respuesta en el 8,3% restante (2/24)^{33,35} (Tabla 2) (Figura 2). Estos hallazgos refuerzan el potencial terapéutico de los inhibidores de la vía MAPK, aunque subrayan la necesidad de estudios clínicos controlados que permitan establecer con mayor claridad su eficacia, seguridad y costo-efectividad en el manejo del ameloblastoma con mutación BRAF p.V600E.

A pesar de sus beneficios terapéuticos, los inhibidores de la vía MAPK se asocian a efectos adversos, mayoritariamente leves a moderados. En adultos, los eventos más frecuentes incluyen pirexia, fatiga, náuseas, erupción cutánea, escalofríos, cefalea, hemorragia, tos, vómitos, estreñimiento, diarrea, mialgia, artralgia y edema²⁸. En pacientes pediátricos, los efectos comunes comprenden pirexia, erupción cutánea, vómitos, fatiga, piel seca, tos, diarrea, dermatitis acneiforme, cefalea, dolor abdominal, náuseas, hemorragia, estreñimiento y paroniquia²⁸. Los estudios clínicos en ameloblastoma tratados con inhibidores de la vía MAPK reportan con frecuencia fatiga, artralgia, fiebre, náuseas^{27,30,34,37,38}, así como erupciones cutáneas, eritema, folliculitis, queratosis actínica, acné, anorexia^{30,33,34,37,40}. En casos aislados, se han documentado eventos graves como hepatitis inducida por fármacos, lo que ha llevado a modificaciones de dosis o suspensión temporal del tratamiento³⁰ (Figura 3). No obstante, el perfil de tolerancia general, incluso en población pediátrica, ha sido considerado favorable, respaldando su uso seguro y eficaz en ameloblastomas con mutación BRAF p.V600E³⁰.

Conclusiones

La incorporación de terapias dirigidas contra la mutación BRAF p.V600E ha introducido un enfoque innovador en el manejo del ameloblastoma, especialmente en casos avanzados o de difícil abordaje quirúrgico. Estas estrategias han mostrado beneficios en términos de reducción tumoral y preservación funcional, y representan un paso hacia tratamientos más personalizados y menos invasivos. Sin embargo, su aplicación clínica enfrenta limitaciones. La evidencia disponible proviene principalmente de reportes de caso y series pequeñas, con escasa información sobre seguimiento a largo plazo, lo que dificulta evaluar la durabilidad de la respuesta y el riesgo de recurrencia. Para avanzar hacia una implementación más robusta, se requiere el desarrollo de ensayos clínicos controlados y protocolos terapéuticos estandarizados que establezcan con mayor claridad su eficacia, seguridad y costo-efectividad. Aunque el perfil de toxicidad ha sido en general bien tolerado, la aparición de efectos adversos podría limitar su uso prolongado en ciertos pacientes, especialmente aquellos con comorbilidades. A futuro, el desarrollo de terapias combinadas y el uso de herramientas moleculares avanzadas podrían optimizar aún más el manejo de esta patología, mejorando los resultados clínicos y la calidad de vida.

Tabla 1. Reportes clínicos de ameloblastoma con mutación BRAF V600E tratados con inhibidores de la vía MAPK

Primer autor y año	Tamaño de muestra (n)	Edad	Sexo	Diagnóstico	Estado mutacional	Método de diagnóstico	Localización de la lesión	Tratamiento
Grynberg, 2024 ³⁰	n = 11	15	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha, rama ascendente, ángulo mandibular y cuerpo	Dabrafenib 4,5 mg/kg
		13	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha, rama ascendente, ángulo mandibular y cuerpo	Dabrafenib 4,5 mg/kg
		10	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula izquierda, rama ascendente, ángulo mandibular y cuerpo	Dabrafenib 4,5 mg/kg
		15	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha, rama ascendente, ángulo mandibular, cuerpo y parasínfisis	Dabrafenib 4,5 mg/kg
		21	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula izquierda, rama ascendente, ángulo mandibular y cuerpo	Dabrafenib 150 mg BID
		83	Masculino	Ameloblastoma Convencional (primario)	BRAF V600E	NGS	Sinfisis y parasínfisis mandibular bilateral	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
		32	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Cuerpo de la mandíbula derecha	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
		15	Femenino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha, rama ascendente, ángulo mandibular, cuerpo y parasínfisis	Dabrafenib 4,5 mg/kg
		63	Masculino	Ameloblastoma Convencional (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha, cuerpo y parasínfisis	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
		19	Masculino	Ameloblastoma Uniquístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula izquierda, rama ascendente, ángulo mandibular y cuerpo	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
Raemy, 2024 ²⁷	1	15	Femenino	Ameloblastoma (no especifica tipo) (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula izquierda, rama ascendente y ángulo	Dabrafenib 150 mg BID
Büttner, 2023 ³¹	1	±42	Masculino	Ameloblastoma Convencional (recurrente)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha	Dabrafenib 150 mg + Trametinib 2 mg
Abramson, 2022 ³²	1	47	Masculino	Ameloblastoma Metastásico (recurrente)	BRAF V600E	IHC + NGS	Mandíbula izquierda y pulmón bilateral	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD

Duración de tratamiento (meses)	Efectos adversos	Respuesta	Modalidad de Tratamiento	Cirugía	Seguimiento desde la última intervención (meses)	Recurrencia
20	Fiebre	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	37	No
18	N/D	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	19	No
12	Eritema nodoso	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	29	No
6	N/D	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	14	No
13	N/D	Resolución parcial	Neoadyuvante y adyuvante	Si, enucleación	11	Si
4	N/D	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	14	No
16	Fiebre, fatiga, artralgia	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	12	No
12	N/D	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	15	No
8	Fiebre, mialgia, úlceras aftosas	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	14	No
3	Hepatitis (suspensión de tratamiento)	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	14	No
4	N/D	Resolución completa	Exclusivo	No	15	No
3 (102 días)	Fatiga, piel seca y artralgia	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, enucleación	24	No
18	No	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, resección con injerto óseo autólogo de cresta iliaca	>30	No
± 48	No	No describe si hay resolución parcial o completa	Exclusiva	No	N/D	Si, tras suspensión propia del paciente por 2,5 años. Remisión tras reinicio de tratamiento.

Daws, 2021 ³³	1	13	Femenino	Ameloblastoma Convencional (primario)	BRAF V600E	ASPCR	Mandíbula derecha, ángulo mandibular, proceso coronoides y cuello condilar	Trametinib 1.5 mg QD
Hirschhorn, 2021 ³⁴	3	15	Masculino	Ameloblastoma unicístico (primario)	BRAF V600E, CTN-NB1 S33Y	NGS	Mandibula derecha, rama y cuerpo	Dabrafenib 4,5 mg/kg, dividido en dos dosis (150 mg + 75 mg)
		13	Masculino	Ameloblastoma unicístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandibula derecha, rama y cuerpo	Dabrafenib 4,5 mg/kg, administrado como 100 mg BID
		10	Masculino	Ameloblastoma unicístico (primario)	BRAF V600E	NGS	Mandibula derecha, rama y cuerpo	Dabrafenib 4.5 mg/kg, administrado como 100 mg BID
Salama, 2020 ³⁵	1	N/D	N/D	Ameloblastoma (no especifica tipo)	BRAF V600E	NGS	Mandíbula (ubicación exacta no reportada)	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
Brunet, 2019 ³⁶	1	26	Femenino	Ameloblastoma Metastásico	BRAF V600E	NGS	Mandíbula derecha y pulmón bilateral	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD
Broudic-Guibert, 2019 ³⁷	1	33	Femenino	Ameloblastoma Metastásico	BRAF V600E	N/D	Mandíbula izquierda y pulmón bilateral	Vemurafenib 960 mg BID
Fernandes, 2018 ³⁸	1	29	Femenino	Ameloblastoma (no especifica tipo) (recurrente)	BRAF V600E	ASPCR	Mandíbula izquierda, rama ascendente, con extensión al seno cavernoso y a la fisura orbitaria	Vemurafenib 960 mg BID
Faden Daniel, 2016 ³⁹	1	83	Femenino	Ameloblastoma (no especifica tipo) (recurrente)	BRAF V600E	N/D	Mandíbula derecha, cuerpo mandibular	Dabrafenib 75 mg BID, reducido a 32,5 mg BID
Tan, 2016 ⁴⁰	1	85	Masculino	Ameloblastoma Convencional (recurrente)	BRAF V600E	ASPCR + IHC	Mandíbula izquierda, ángulo mandibular	Dabrafenib 150 mg BID
Kaye, 2014 ²⁹	1	40	Masculino	Ameloblastoma Metastásico (recurrente)	BRAF V600E	Método de CLIA + IHC	Mandíbula izquierda y pulmón bilateral	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD

Abreviaciones: N/D: No disponible; IHC: Inmunohistoquímica; NGS: Secuenciación de Nueva Generación; BID: Bis in Die (Dos veces al día); QD: Quaque Die (Una vez al día); ASPCR: Reacción en cadena de la polimerasa específica de alelo.

2, después se suspendió por 1 semana y se continuó por 6 semanas con menor dosis (1 mg QD). Total 3.5 meses.	Acné pustular facial leve	Sin Resolución	Neoadyuvante	Sí, hemimandibulectomía + colgajo libre de peroné	3	No
20	Fiebre, cambio textura del cabello	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, resección conservadora	38	No
16	Fiebre, rash acneiforme	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, resección conservadora	31	No
15	Eritema nodoso, foliculitis	Resolución parcial	Neoadyuvante	Si, resección conservadora	26	No
± 35	N/D	Sin Resolución	Exclusiva	N/D	N/D	N/D
7.5 (al cierre del caso)	N/D	Resolución completa	Exclusiva	No	N/D	N/D
26 (al cierre del caso)	Rash cutáneo, náuseas, artralgia (ajuste de dosis requerido a 720 mg BID y después a 480 mg BID)	Resolución parcial	Exclusiva	No	N/D	N/D
12 (al cierre del caso)	Anorexia, náuseas, fatiga	Resolución parcial	Exclusiva	No	N/D	N/D
12 (al cierre del caso)	N/D	Resolución parcial	Exclusiva	No, inoperable por comorbilidades	N/D	N/D
2 (10 semanas)	Astenia, lesiones cutáneas tipo queratosis actínicas en cara, espalda y cuero cabelludo, engrosamiento de la voz (suspensión de tratamiento)	Sin Resolución a las 10 semanas iniciada la terapia. Resolución parcial a las 16 semanas iniciada la terapia	Neoadyuvante	Si, resección compuesta mandibular con reconstrucción	N/D	N/D
5 (20 semanas al cierre del caso)	No	Resolución parcial	Exclusiva	N/D	N/D	N/D

Tabla 2. Distribución de respuestas clínicas y modalidades terapéuticas en pacientes con ameloblastoma con mutación BRAF p.V600E tratados con inhibidores de la vía MAPK. Se resumen los datos clínicos extraídos de 25 casos publicados en la literatura entre 2014 y 2024, compilados en la Tabla 1

Categoría	Resultado
Total de reportes incluidos	13 ^{27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}
Total de casos incluidos	25
Edad (media ± DE)	38,3 ± 24,2 años (rango: 10–85) (24/25)
Localización	Mandíbula: 100% (25/25) Maxilar: 0% (0/25)
Tratamiento	Solo dabrafenib: 48% (12/25) Dabrafenib + Trametinib: 40 % (10/25) Solo vemurafenib: 8% (2/25) Solo Trametinib: 4% (1/25)
Modalidad de Tratamiento	Neoadyuvante: 66,6% (16/24) Exclusiva: 33,3% (8/24)
Duración media del tratamiento en monoterapia (media + DE)	12,7 ± 6,2 meses (rango: 2–26) (15/25)
Duración media del tratamiento terapia dual (inhibidores BRAF + MEK) (media + DE)	14,9 ± 14,0 meses (rango: 3–48) (10/25)
Duración en modalidad neoadyuvante	12,3 ± 6,1 meses (rango: 2–20) (17/25)
Duración en modalidad exclusiva	18,7 ± 15,6 meses (rango: 4–48) (8/25)
Efectos adversos	81,25% Si (13/16) 18,75% No (3/16)
Respuesta	Resolución completa: 8,3% (2/24) Resolución parcial: 83,3% (20/24) Sin resolución: 8,3% (2/24)
Promedio de seguimiento (media ± DE)	22,1 ± 9,5 meses (rango: 3–38) (17/24)
Recurrencia	11,1% Sí (2/18) 88,8% No (16/18)

Abreviaciones: DE: desviación estándar.

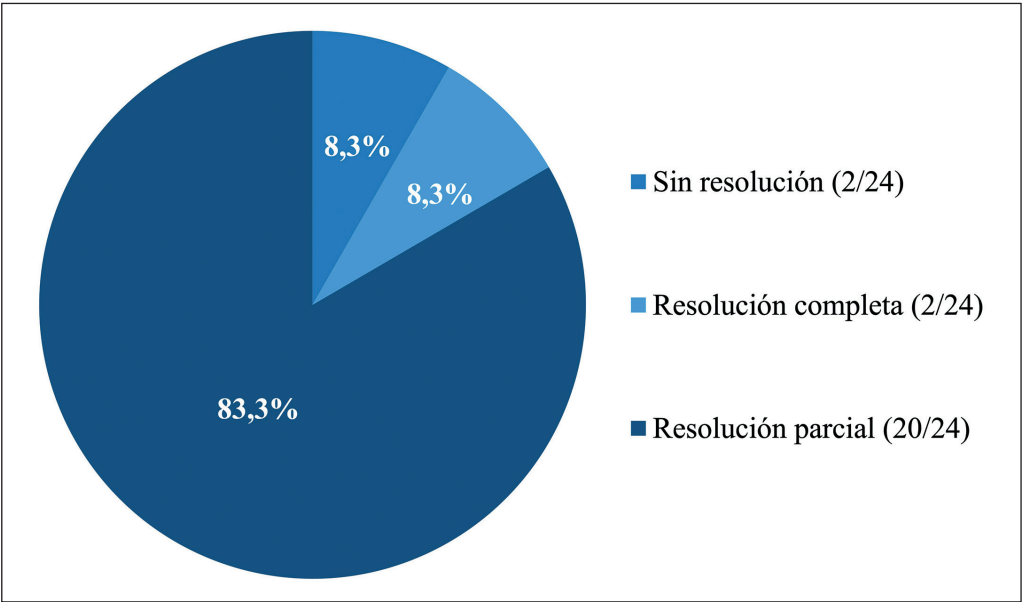


Figura 2. Distribución de la respuesta clínica en pacientes con ameloblastoma con mutación BRAF p.V600E tratados con inhibidores de la vía MAPK (n = 24). Se presenta el número de casos y su porcentaje sobre el total de pacientes evaluados. Datos extraídos de la Tabla 2.

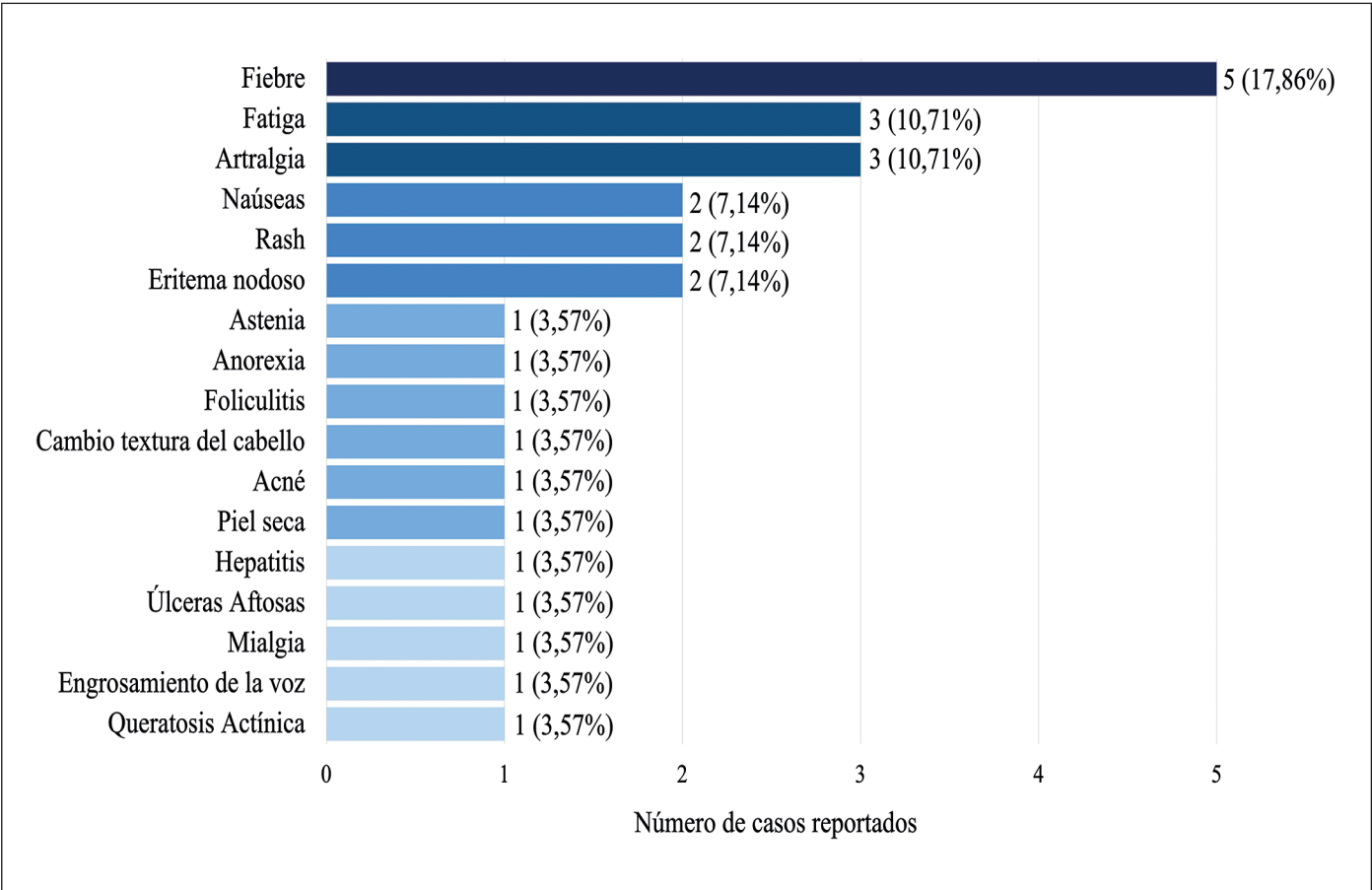


Figura 3. Distribución de los efectos adversos en pacientes con ameloblastoma con mutación BRAF p.V600E tratados con inhibidores de la vía MAPK (n = 28). Se presenta el número de casos y su porcentaje sobre el total de eventos registrados. Datos extraídos de la Tabla 1.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Manuel Concha Vera: Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración, Recursos, Supervisión, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Juan Pablo Vargas Buratovic: Investigación, Administración, Recursos, Supervisión, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

José Miguel López Valladares: Investigación, Administración, Supervisión, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Francisco Rojas Cuéllar: Conceptualización, Redacción - borrador original.

Héctor Galindo Aranibar: Supervisión, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Camila Foncea Riquelme de la Barrera: Conceptualización, Metodología, Recursos, Supervisión, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Bibliografía

1. El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Vered M, Wright JM. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):63-75. doi: 10.1007/s12105-021-01404-7. PMID: 35312978; PMCID: PMC9019005.
3. Hendra FN, Van Cann EM, Helder MN, Ruslin M, de Visscher JG, Forouzanfar T, et al. Global incidence and profile of ameloblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2020;26(1):12-21. doi: 10.1111/odi.13031. PMID: 30614154.
4. Hendra FN, Helder MN, Ruslin M, Van Cann EM, Forouzanfar T. A network meta-analysis assessing the effectiveness of various radical and conservative surgical approaches regarding recurrence in treating solid/multicystic ameloblastomas. *Sci Rep.* 2023;13(1):8445. doi: 10.1038/s41598-023-32190-7. PMID: 37231111; PMCID: PMC10213029.
5. Inthong P, Upalananda W, Saepoo J. Factors associated with recurrence of ameloblastoma: a scoping review. *Head Neck Pathol.* 2024;18(1):82. doi: 10.1007/s12105-024-01686-7. PMID: 39177897; PMCID: PMC11343934.
6. Mamat Yusof MN, Ch'ng ES, Radhiah Abdul Rahman N. BRAF V600E mutation in ameloblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(22):5593. doi: 10.3390/cancers14225593. PMID: 36428683; PMCID: PMC9688909.
7. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev.* 2001;22(2):153-83. doi: 10.1210/edrv.22.2.0428. PMID: 11294822.
8. Chen Z, Gibson TB, Robinson F, Silvestro L, Pearson G, Xu B, et al. MAP kinases. *Chem Rev.* 2001;101(8):2449-76. doi: 10.1021/cr000241p. PMID: 11749383.
9. Braicu C, Buse M, Busuioc C, Drula R, Gulei D, Raduly L, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1618. doi: 10.3390/cancers11101618. PMID: 31652660; PMCID: PMC6827047.
10. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011;75(1):50-83. doi: 10.1128/MMBR.00031-10. PMID: 21372320; PMCID: PMC3063353.
11. Cantwell-Dorris ER, O'Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(3):385-94. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0799. PMID: 21388974.
12. Martins-de-Barros AV, Anjos RSD, Silva CCG, Silva EDOE, Araújo FADC, Carvalho MV. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry compared with molecular tests for detection of BRAF V600E mutation in ameloblastomas: systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2022;51(3):223-30. doi: 10.1111/jop.13278. PMID: 35090195.
13. Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol.* 2014;232(5):492-8. doi: 10.1002/path.4317. PMID: 24374844; PMCID: PMC4255689.
14. Martins-de-Barros AV, Silva CCG, Gonçalves KKN, de Albuquerque Cavalcanti Almeida R, de Oliveira E Silva ED, da Costa Araújo FA, et al. Does BRAF V600E mutation affect recurrence rate of ameloblastomas? Systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(8):701-9. doi: 10.1111/jop.13458. PMID: 37364158.
15. Singh AK, Alagarsamy R, Chaulagain R, Singh A, Sapkota D, Thavaraj S, et al. Does BRAF mutation status and related clinicopathological factors affect the recurrence rate of ameloblastoma? A systematic review, meta-analysis and metaregression. *J Oral Pathol Med.* 2023;52(10):895-903. doi: 10.1111/jop.13494. PMID: 37872712.
16. Zhang AB, Zhang JY, Liu YP, Wang S, Bai JY, Sun LS, Li TJ. Clinicopathological characteristics and diagnostic accuracy of BRAF mutations in ameloblastoma: a Bayesian network analysis. *J Oral Pathol Med.* 2024;53(6):393-403. doi: 10.1111/jop.13542. PMID: 38777565.
17. You Z, Sima Z, Guo X, Li X, Feng Y, Du N, et al. Mutational landscape of ameloblastoma: analysis of BRAF and other key mutations in Chinese patients. *Oral Dis.* 2025. En línea antes de imprimir. doi: 10.1111/odi.15286. PMID: 40033546.
18. Martins-de-Barros AV, da Costa Araújo FA, Faro TF, de Aquino AAT, Barbosa Neto AG, da Silva HAM, et al. BRAF p.V600E mutational status does not correlate with biological behavior in conventional ameloblastomas: a disease-free survival analysis. *Head Neck Pathol.* 2024;18(1):23. doi: 10.1007/s12105-024-01621-w. PMID: 38504068; PMCID: PMC10951168.
19. Ajila V, Hegde S. Ameloblastomas vs recurrent ameloblastomas: a systematic review. *J Oral Med Oral Surg.* 2022;28:11. doi: 10.1051/mbcb/2021044.
20. Anbinselvam A, Akinshipo AO, Adisa AO, Effiom OA, Zhu X, Adebisi KE, et al. Comparison of diagnostic methods for detection of BRAFV600E mutation in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med.* 2024;53(1):79-87. doi: 10.1111/jop.13506. PMID: 38185471; PMCID: PMC10872315.
21. Li W, Li Y, Liu X, Wang L, Chen W, Qian X, et al. Machine learning-based radiomics for predicting BRAF-V600E mutations in ameloblastoma. *Front Immunol.* 2023;14:1180908. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180908. PMID: 37646022; PMCID: PMC10461083.
22. Ebeling M, Scheurer M, Sakkas A, Pietzka S, Schramm A, Wilde F. BRAF inhibitors in BRAF V600E-mutated ameloblastoma: systematic review of rare cases in the literature. *Med Oncol.* 2023;40(6):163. doi: 10.1007/s12032-023-01993-z. PMID: 37115331; PMCID: PMC10147738.
23. Proietti I, Skroza N, Michelini S, Mambrin A, Balduzzi V, Bernardini N, et al. BRAF inhibitors: molecular targeting and immunomodulatory actions. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1823. doi: 10.3390/cancers12071823. PMID: 32645969; PMCID: PMC7408709.

24. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.
25. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, Krepler C, Levesque M, Niessner H, et al. MAPK pathway in melanoma part II: secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *Eur J Cancer*. 2017;73:93-101. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.012. PMID: 28162869.
26. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*. 2014;4(1):80-93. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0642. PMID: 24265155; PMCID: PMC3936420.
27. Raemy A, May L, Sala N, Diezi M, Beck-Popovic M, Broome M. Anti-MAPK targeted therapy for ameloblastoma: case report with a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(12):2174. doi: 10.3390/cancers16122174. PMID: 38927880; PMCID: PMC11201667.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval for dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2022 May 4 [cited 2025 Apr 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>
29. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1):378. doi: 10.1093/jnci/dju378. PMID: 25475564.
30. Grynberg S, Vered M, Shapira-Frommer R, Asher N, Ben-Betzalel G, Stoff R, et al. Neoadjuvant BRAF-targeted therapy for ameloblastoma of the mandible: an organ preservation approach. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(4):539-46. doi: 10.1093/jnci/djad232. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(4):631. doi: 10.1093/jnci/djad264. PMID: 37966914.
31. Büttner R, Gültekin SE, Heydt C, Nogova L, Meemboor S, Kreppel M, et al. Efficiency of B-RAF-/MEK-inhibitors in B-RAF mutated ameloblastoma: case report and review of literature. *Heliyon*. 2023;9(12):e23206. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23206. PMID: 38149213; PMCID: PMC10750065.
32. Abramson Z, Dayton OL, Drane WE, Mendenhall WM, Kaye FJ. Managing stage 4 ameloblastoma with dual BRAF/MEK inhibition: a case report with 8-year clinical follow-up. *Oral Oncol*. 2022;128:105854. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105854. PMID: 35447565.
33. Daws S, Chaiyasate K, Lehal A. Treatment of a BRAF V600E positive ameloblastoma in a pediatric patient with MEK inhibitor monotherapy. *FACE*. 2021;2(2):179-82. doi: 10.1177/27325016211005126.
34. Hirschhorn A, Campino GA, Vered M, Greenberg G, Yacobi R, Yahalom R, et al. Upfront rational therapy in BRAF V600E mutated pediatric ameloblastoma promotes ad integrum mandibular regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2021;15(12):1155-61. doi: 10.1002/term.3254. PMID: 34599642.
35. Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3895-904. doi: 10.1200/JCO.20.00762. PMID: 32758030; PMCID: PMC7676884.
36. Brunet M, Khalifa E, Italiano A. Enabling precision medicine for rare head and neck tumors: the example of BRAF/MEK targeting in patients with metastatic ameloblastoma. *Front Oncol*. 2019;9:1204. doi: 10.3389/fonc.2019.01204. PMID: 31781502; PMCID: PMC6861385.
37. Broudic-Guibert M, Blay JY, Vazquez L, Evrard A, Karanian M, Taïeb S, et al. Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):245. doi: 10.1186/s13256-019-2140-6. PMID: 31340860; PMCID: PMC6657072.
38. Fernandes GS, Girardi DM, Bernardes JPG, Fonseca FP, Fregnani ER. Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. *BMC Cancer*. 2018;18(1):887. doi: 10.1186/s12885-018-4802-y. PMID: 30208863; PMCID: PMC6134697.
39. Faden DL, Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(1):djw190. doi: 10.1093/jnci/djw190. PMID: 27671684.
40. Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, Colevas AD, West RB. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(1):e5-7. doi: 10.1016/j.oooo.2015.12.016. PMID: 27209484.