

Ameloblastomas BRAF V600E mutantes: Una revisión sistemática sobre su manejo clínico y terapéutico

BRAF V600E mutant ameloblastomas: A systematic review on their clinical and therapeutic management

P.D. Arévalo Vintimilla*, M.L. Rodríguez Coyago**

RESUMEN

La evidencia respecto al impacto de la variante BRAF^{V600E} en el pronóstico de un ameloblastoma es, al momento, contradictoria; adicionalmente, no se cuenta con guías clínicas que compilen los datos de mayor significancia y dirijan el proceder clínico ante el diagnóstico de este tumor.

Objetivo: Determinar por revisión sistemática el nivel de evidencia disponible en términos del diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de ameloblastomas BRAF^{V600E} mutantes, profundizando en el posible beneficio de la quimioterapia molecular dirigida a la alteración genética activante V600E en el protooncogén *BRAF*, sin mutaciones adicionales, y en esquema de neoadyuvancia.

Materiales y métodos: En base a la guía PRISMA, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en bases de datos científicas, de estudios clínicos publicados en los últimos 10 años sobre el diagnóstico pronóstico y tratamiento de ameloblastomas BRAF^{V600E} mutantes.

Resultados: El diagnóstico de un ameloblastoma BRAF^{V600E} se orienta por criterios clínico-radiográficos, se refuerza con criterios patológicos, y se confirma con biología molecular dirigida a la determinación de la variante V600E, que, según evidencia fuerte, se relaciona con mayor sobrevida libre de enfermedad. La quimioterapia molecular dirigida, con un inhibidor exclusivo de BRAF, parece ofrecer un beneficio respecto de la quimioterapia dirigida a dos blancos moleculares de la vía MAPK para los casos recurrentes o metastásicos.

Conclusión: El manejo clínico y terapéutico de ameloblastomas BRAF^{V600E} mutantes requiere abordaje multidisciplinario. Su tratamiento con inhibidor exclusivo en neoadyuvancia demuestra ventajas en sobrevida, y se reserva para los casos recurrentes o metastásicos, aunque la evidencia es deficiente en cantidad y calidad.

PALABRAS CLAVE: ameloblastoma; ameloblastoma BRAF^{V600E} mutante; diagnóstico; pronóstico; tratamiento.

ABSTRACT

The evidence regarding the impact of the BRAF^{V600E} variant on the prognosis of ameloblastoma is, at present, contradictory. Additionally, there are no clinical guidelines that compile the most significant data and direct the clinical procedure when diagnosing this tumor.

Objective: To determine by systematic review the level of evidence available in terms of the diagnosis, prognosis, and treatment of BRAF^{V600E} mutant ameloblastomas, delving into the possible benefit of molecular chemotherapy directed at the activating V600E genetic alteration in the *BRAF* protooncogene, without additional mutations, and in neoadjuvant scheme.

Materials and methods: Based on the PRISMA guideline, a systematic bibliographic search was carried out in scientific databases of clinical studies published in the last 10 years on the prognostic, diagnosis and

* Estudiante de Décimo de la Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador.

** Docente Investigador de la Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Cuenca-Ecuador.
Miembro del Grupo de Investigación en Rehabilitación Oral (GIRO), Facultad de Odontología,
Universidad de Cuenca, Cuenca - Ecuador.

treatment of BRAF^{V600E} mutant ameloblastomas.

Results: The diagnosis of a BRAF^{V600E} ameloblastoma is guided by clinical-radiographic criteria, reinforced with pathological criteria, and confirmed with molecular biology aimed at determining the V600E variant, which, according to strong evidence, is related to greater disease-free survival. Molecularly targeted chemotherapy, with an exclusive BRAF inhibitor, appears to offer a benefit over chemotherapy directed at two molecular targets of the MAPK pathway for recurrent or metastatic cases.

Conclusion: The clinical and therapeutic management of BRAF^{V600E} mutant ameloblastomas requires a multidisciplinary approach. Treatment with exclusive inhibitor in neoadjuvant therapy demonstrates survival advantages, and is reserved for recurrent or metastatic cases, although the evidence is deficient in quantity and quality.

KEY WORDS: ameloblastoma; BRAF^{V600E} mutated ameloblastoma; diagnosis; prognosis; treatment.

Fecha de recepción: 3 de junio de 2024.

Fecha de aceptación: 20 de junio de 2024

P.D. Arévalo Vintimilla, M.L. Rodríguez Coyago. *Ameloblastomas BRAF V600E mutantes: Una revisión sistemática sobre su manejo clínico y terapéutico.* Avances en Odontostomatología 2025; 41 (1): 25-36.

INTRODUCCIÓN

El ameloblastoma (AM) figura como el tumor odontogénico benigno más frecuente ⁽¹⁾; se caracteriza por ser epitelial en origen y exhibir un comportamiento local agresivo con potencial de metastazar, además de alta tasa de recurrencia, a pesar de su naturaleza benigna ^(1,2). Su clínica, con frecuencia, se traduce en crecimiento expansivo con deformidad facial ⁽¹⁾. En los últimos 6 años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido dos ediciones respecto a la forma de clasificar clínico-patológicamente esta entidad y determinar las variantes histológicas del tumor ^(3,4).

Un metaanálisis relativo a la epidemiología global de AM, evidenció una tasa de incidencia de 0.92 casos cada millón de personas año, con mayor número de casos reportados en tercera década de vida; sin embargo, la distribución de esta patología por grupos etarios muestra importante variabilidad geográfica no explicada en las diferencias étnicas, si no, a una nutrición deficiente y pobre acceso a los sistemas de cuidado de salud ⁽¹⁾. Respecto a la localización, este tumor demuestra amplia preferencia por sitios mandibulares (87,2%), por el contrario, menos del 10% de ameloblastomas afectan el maxilar y un porcentaje menor involucran sitios anatómicos adyacentes y tejidos blandos o localización extraósea. Sobre la presentación clínico-patológica, alta evidencia ubica a la variante convencional como la más diagnosticada, seguida de la variante unguística; siendo los tipos folicular y plexiforme los más reportados, aunque con tenues diferencias en regiones como África,

donde, la variante histológica mixta seguida de la folicular, figuran como los perfiles histológicos más documentados en dicho continente ⁽¹⁾. En América Latina, el AM ha mostrado prevalecer en el sexo femenino, aunque sin diferencias significativas con el género masculino, y mayor incidencia en tercera década. Según presentación clínico-patológica, la variante convencional con perfil histológico folicular, seguida de perfiles plexiforme y acantomatoso figuran como las más reportadas en esta región geográfica ⁽¹⁾.

En función de la evidencia disponible referente a la biología molecular del tumor, y considerando el alto impacto que ha demostrado tener la mutación puntual BRAF^{V600E} (sustitución de una valina por ácido glutámico en el codón 600 del polipéptido) en esta patología, actuando como un gen “driver” (conductor) ⁽⁵⁻⁷⁾, el tumor puede ser clasificado en: AM-BRAF *wild type* (salvaje), AM-BRAF mutante, y AM-BRAF mutante con mutaciones adicionales. El protooncogén BRAF, considerado uno de los protooncogenes humanos más importantes, codifica una serina-treonina quinasa (BRAF), la cual actúa como un importante transductor de señales en la vía proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK), regulando eventos biológicos como la proliferación, diferenciación y apoptosis ⁽⁸⁾. Un reciente metaanálisis demostró que la frecuencia mutacional de BRAF^{V600E}, en ameloblastomas, alcanza el 70.49%, con significativa asociación de esta variante a la localización mandibular, y con edades por debajo de los 54 años; contrariamente, factores como el género, tipo histológico del tumor y la recurrencia no han mostrado correlacionar con este estatus mole-

cular⁽⁹⁾. Sobre este último aspecto, son algunas las investigaciones que apoyan la falta de asociación significativa entre la expresión positiva de BRAF^{V600E} y la probabilidad de recurrencia en ameloblastoma^(10,11). Sin embargo, Fregnani y colaboradores⁽¹²⁾ evidenciaron por métodos de inmunohistoquímica y microarray de tejidos, la correlación entre la expresión de BRAF^{V600E} con la sobre-expresión de citoqueratinas 8 y 16, proteína relacionada a hormona paratiroidea y p53, sugiriendo de esta forma un comportamiento más agresivo para ameloblastomas con estatus BRAF mutante. Ante este antecedente, la evidencia respecto al impacto de la mutación BRAF^{V600E} en el pronóstico de este tumor, es contradictoria; adicionalmente, al momento, no se cuenta con guías clínicas que compilen los datos de mayor significancia, en función de la evidencia disponible, y que dirijan el proceder clínico ante el diagnóstico de un AM con un determinado perfil molecular. En efecto, para el caso de ameloblastomas portadores de esta variante genética con alto impacto epidemiológico, no existe un consenso sobre la indicación de neoadyuvancia con un inhibidor de BRAF exclusivo, o con la combinación de este más otra molécula que actúe sobre otro componente/blanco de la vía MAPK, como el caso de MEK⁽¹³⁾. Este cuestionamiento surge en virtud de la eficacia que ha demostrado la quimioterapia molecular dirigida, basada en monodroga o en combinación, hacia uno o varios blancos moleculares de una misma vía de señalización, en el tratamiento del melanoma metastásico, pero que no ha funcionado de la misma forma en otros modelos de malignidad como en cáncer colorrectal metastásico^(14,15).

En consecuencia, la presente investigación se propone revisar sistemáticamente la literatura disponible acerca de ameloblastomas BRAF mutantes para determinar nivel de evidencia disponible en términos del diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de esta neoplasia benigna, profundizando en el posible beneficio de la quimioterapia molecular dirigida al tratamiento de ameloblastomas portadores de la alteración genética activante V600E en el protooncógeno BRAF, sin participación de otros oncogenes o mutaciones adicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

En base a la guía PRISMA⁽¹⁶⁾, se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada en cuatro bases de datos científicas digitales: Google Scholar, Pub-

Med/MEDLINE, Cochrane library y Scielo sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de ameloblastomas con la mutación activante BRAF^{V600E}; enfatizando en la utilidad de la quimioterapia molecular dirigida en neoadyuvancia para el manejo de este tumor, con la siguiente pregunta PICO: ¿El uso de inhibidores selectivos de la mutante BRAF^{V600E} en neoadyuvancia, representan una opción superior a la quimioterapia molecular combinada para la sobrevida de pacientes con AM bajo estatus genético BRAF^{V600E} mutante, independientemente del estadio tumoral?; quedando la misma desglosada de la siguiente manera:

P: pacientes con diagnóstico de ameloblastoma BRAF^{V600E} mutante bajo entorno clínico variable (primitivo, recurrente, metastásico).

I: monoterapia neoadyuvante con inhibidores selectivos de BRAF (vermurafenib/dabrafenib)

C: tratamiento con quimioterapia molecular combinada (inhibidor selectivo de BRAF más inhibidor de MEK).

O: beneficio en la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia.

Para la búsqueda bibliográfica se emplearon palabras claves elegidas en función de términos MeSH⁽¹⁷⁾: ameloblastoma OR odontogenic tumours AND braf-v600e AND vemurafenib OR dabrafenib AND trametinib AND diagnosis AND prognosis AND management. Se seleccionaron estudios de investigación clínica publicados en los últimos 10 años, tanto en español como en idioma inglés; clasificándolos por nivel de evidencia y grado de recomendación bajo los lineamientos de la guía SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁽¹⁸⁾. Con el propósito de responder a la pregunta PICO, se emplearon reportes de casos o series de casos únicamente, debido a la falta de ensayos clínicos referentes a la pregunta en cuestión. En la selección de artículos, se manejaron los siguientes criterios de exclusión: a) estudios en animales e in vitro, b) estudios clínicos con más de 10 años de publicados, c) cartas al editor, d) revisiones de literatura, e) consenso de expertos, f) estudios repetidos, g) estudios no disponibles en texto completo (fig.1).

Selección de estudios

El proceso de selección fue realizado de forma independiente y en duplicado. Dos revisores (AP y RL)

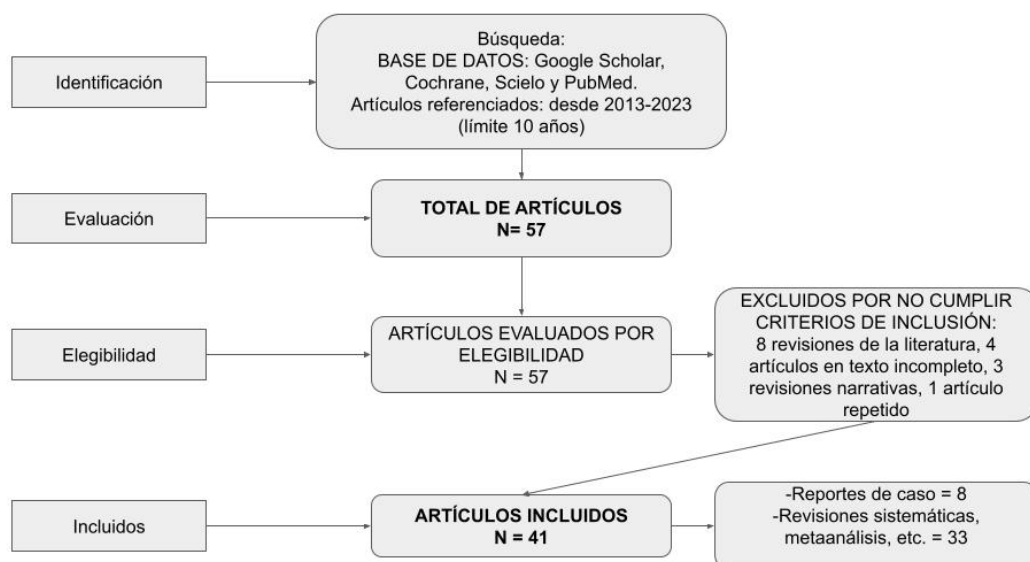


Figura 1

evaluaron los títulos y resúmenes de cada estudio recuperado a partir de las bases de datos previamente citadas. Solo un revisor (AP) ejecutó la lectura en texto completo de cada artículo seleccionado en función de los criterios de inclusión. Solo ante datos no comprendidos, participaba el segundo revisor (RL).

Proceso de obtención de datos

Se desarrolló un formulario de extracción de datos clínicos y para aquellos vinculados a la pregunta PICO, mediante programa Microsoft Excel 2010. En función de los criterios de inclusión, cada artículo seleccionado fue analizado en texto completo. Los estudios excluidos, después de la evaluación del texto completo, se registraron en la tabla de estudios eliminados, junto con los motivos de la exclusión.

Datos de interés

De cada artículo seleccionado se obtuvieron las siguientes variables: sexo edad, variante clínico-patológica de ameloblastoma (convencional, unicístico, metastizante, periférico), tipo de tratamiento neoadyuvante recibido con su duración, estadio tumoral (primitivo, recurrente, metastásico), reducción radiográfica del tumor postratamiento en cm, resolución de los síntomas (total, parcial, nula), supervivencia global en meses, supervivencia libre de recurrencia en meses, y toxicidad.

Respuesta

Se buscó las diferencias en la respuesta clínica del tumor entre aquellos tratados con neoadyuvancia basada en monodroga respecto de neoadyuvancia

basada en dos drogas.

Análisis de datos

Se empleó un razonamiento de tipo deductivo para el análisis de la información obtenida, y se recurrió a estadística descriptiva para resumir y consensuar los datos de interés, mediante el cálculo de porcentajes y promedios.

RESULTADOS

Diagnóstico de ameloblastomas $BRAF^{V600E}$ mutantes

El diagnóstico presuntivo de la entidad clínica planteada debe fundamentarse en criterios demográficos, clínico-radiográficos y patológicos que, en función de la evidencia disponible, han mostrado asociación significativa con este tipo de tumor. En el primer grupo, la edad es un criterio clave; evidencia fuerte demuestra que la población adulta joven, menor de 54 años tiene tres veces más probabilidad de expresar un ameloblastoma con perfil molecular $BRAF^{V600E}$ mutante⁽⁹⁾. Contrariamente, el sexo y la etnia no parecen jugar un rol esencial en la epidemiología de este tumor^(6,9).

A nivel de criterios clínico-radiográficos, la localización mandibular del tumor es un criterio esencial, en efecto, alto nivel de evidencia demuestra que, un AM con la mutación activante $BRAF^{V600E}$ tiene cinco veces más probabilidad de mostrar presentación mandibular⁽⁹⁾; sin embargo, es necesario considerar la alta variabilidad que ha demostrado dicha asociación⁽⁹⁾. Menor nivel de evidencia propone a la región posterior de mandíbula como la zona de mayor afinidad para un AM con dicho perfil mutacional⁽⁷⁾. Evidencia con grado C de recomendación sugiere que los ameloblastomas $BRAF$ mutantes se presentan predominantemente como lesiones radiolúcidas multiloculares⁽¹²⁾.

Con relación a los criterios patológicos que el clínico debe tomar en cuenta a la hora de proyectar un diagnóstico de AM con mutación en el protooncogén $BRAF$, evidencia con grado B de recomendación demuestra que, si bien, los ameloblastomas $BRAF$ mutantes no siguen un determinado perfil his-

tológico, un alto porcentaje de estos son sólidos o multiquisticos⁽⁹⁾ y con tendencia a ser mayormente foliculares o desmoplásicos⁽⁷⁾, aunque la asociación no es estadísticamente significativa.

El diagnóstico de certeza de un AM-*BRAF* mutante requiere demostración del perfil mutacional; un método válido para evaluar la expresión de proteína mutante es la inmunohistoquímica (IHC), que ha demostrado, en comparación con la secuenciación (prueba de oro), especificidad del 100%, siendo adecuada para descartar tumores odontogénicos negativos de la mutante. Sin embargo, la sensibilidad del clon de anticuerpo VE-1, utilizado en la técnica dirigida a *targetear* la mutación *BRAF*^{V600E}, ha demostrado ser del 76.7% frente a la técnica de referencia⁽³²⁾. Por tanto, ante un resultado negativo de la IHQ, es necesario confirmar con la prueba de referencia.

Pronóstico de ameloblastomas *BRAF* mutantes

En base a evidencia secundaria con grado B de recomendación, los ameloblastomas positivos para la mutación *BRAF*^{V600E} no demuestran asociación significativa con recurrencia⁽⁹⁾. Esta tendencia se observa de manera consistente en la mayoría de estudios revisados^(5,6,27,31), con la excepción de un estudio en el que se identificó una asociación positiva entre recurrencia y estatus mutacional *BRAF*^{V600E}, con un *odds ratio* de 11,45⁽⁹⁾. Ante este antecedente y tras priorizar el nivel de evidencia, el pronóstico de un AM portante de la mutación puntual V600E puede considerarse favorable, sin embargo, pueden influir otros factores como, la ubicación del tumor (maxilar versus mandibular), su tamaño, grado de invasión y tipo de tratamiento recibido (enucleación versus resección)⁽²⁹⁾. En adición al perfil mutacional de un AM y su impacto en el pronóstico, los ameloblastomas SMO dependientes, que exhiben localización predominantemente maxilar, muestran en estudios observacionales analíticos una tendencia a recidivar más tempranamente, respecto de ameloblastomas MAPK dependientes⁽⁷⁾.

Con relación a la influencia de criterios radiográficos y terapéuticos en el pronóstico de un ameloblastoma, evidencia con grado B de recomendación ha demostrado asociación significativa entre la recurrencia y variables como la perforación del hueso cortical, la reabsorción de las raíces y el patrón de tratamiento⁽³¹⁾. Respecto a este último, evidencia adicional demuestra, por análisis univariado, una recurrencia más temprana en aquellos casos tratados

mediante enucleación quirúrgica en lugar de resección quirúrgica⁽⁵⁾.

Respecto a variables clínico-patológicas, evidencia fuerte asocia el ameloblastoma convencional (sólido/multiquistico) con mayor tasa de recurrencia y un pronóstico menos favorable, en comparación con el ameloblastoma unquistico, independientemente del perfil mutacional⁽³¹⁾.

Un estudio primario con nivel de evidencia 2++, demostró por análisis multivariado que, el estatus *BRAF* y el patrón de tratamiento recibido por el paciente ante un diagnóstico de ameloblastoma, son los únicos predictores independientes de sobrevida libre de recurrencia⁽⁵⁾.

Tratamiento de ameloblastomas *BRAF* mutantes

Clásicamente, el abordaje de un AM ha estado condicionado por la localización (maxilares versus mandibulares) y el patrón de crecimiento (invasivos versus no invasivos)⁽³³⁾; manejándose dos opciones de tratamiento, quirúrgico y no quirúrgico, tanto para tumores primarios y recurrentes. Como abordajes quirúrgicos se manejan: 1) Resección en bloque con maxilectomía parcial y con margen quirúrgico de 1 cm desde el borde del tumor, y 2) Enucleación o curetaje, con preservación de la anatomía. Este último enfoque ha demostrado mayor tasa de recurrencia, especialmente en subtipos agresivos⁽¹⁵⁾. Actualmente, los avances en la patogénesis molecular de este tumor han llevado a considerar el perfil molecular en la decisión terapéutica, con la introducción de terapias biológicas dirigidas a *targets* mutacionales. Los enfoques no quirúrgicos que se han usado en AM van desde radioterapia hasta quimioterapia dirigida y no dirigida. Sin embargo, la evidencia disponible para determinar la efectividad y efectos de estas terapias es limitada, requiriéndose de ensayos clínicos controlados randomizados y multicéntricos⁽²⁵⁾.

El uso terapéutico de la radioterapia en adyuvancia/neoadyuvancia, sola o en combinación con quimioterapia, es recomendado en casos de ameloblastomas irreseccables, recurrentes o con márgenes quirúrgicos positivos y en pacientes con comorbilidades médicas, no aptos para la cirugía; sin embargo, la respuesta clínica ha sido variable^(30,34).

En lo que respecta a terapias biológicas dirigidas, estudios *in vitro* han demostrado la sensibilidad de células de ameloblastoma que portan la mutación *BRAF*^{V600E} a inhibidores selectivos como vemura-

fenib^(5,26), sugiriendo de esta forma que la inhibición de BRAF mutante podría ser un beneficio en ameloblastomas con activación constitutiva de este protooncogén^(28,35). Sin embargo, los resultados clínicos con inhibidor selectivo de BRAF^{V600E} no han sido alentadores en otros modelos tumorales como cáncer colorectal metastásico, pues se ha comunicado escaso beneficio clínico con monodroga, por activación compensatoria de la vía MAPK⁽³⁶⁾.

Para responder la pregunta PICO del estudio, se recurrió a una revisión sistemática de reportes de casos; la búsqueda de evidencia en base a la guía PRISMA solo permitió obtener seis casos clínicos sobre ameloblastomas con estatus *BRAF* mutante, sin mutaciones secundarias o adicionales, tratados con neoadyuvancia basada en drogas anti-MAPK. De los seis casos reportados, cuatro correspondieron a pacientes de sexo femenino con edad promedio de 49,33 meses. De cuatro casos de ameloblastomas MAPK dependientes, tres se diagnosticaron en estadio recurrente y uno en estadio recurrente y metastásico, los cuales recibieron tratamiento neoadyuvante con monodroga anti BRAF^{V600E} (vemurafenib o dabrafenib); dos casos diagnosticados en estadio metastásico (uno primario y otro recurrente) recibieron tratamiento combinado dirigido a inhibir la proteína MEK (trametinib) y la versión mutante de BRAF (dabrafenib).

El 100% de los tumores manejados exclusivamente con drogas anti BRAF, demostraron resolución sintomática parcial tras 12 meses de tratamiento con dabrafenib (entre 75 y 150 mg) indicado cada 12 horas; esquema que aportó una sobrevida global en promedio de 61 meses. En los casos tratados con dos drogas, el 50% obtuvo mejora sintomática parcial y el 50% presentó mejoría completa, con una sobrevida global en promedio de 48 meses, tras administraciones de 150 mg de dabrafenib cada 12 horas y 2 mg de trametinib cada 24 horas por un periodo de 20 a 30 semanas. Con el tratamiento de monodroga se registró un 61% de reducción del tamaño tumoral en promedio; los dos casos de ameloblastomas tratados con terapia neoadyuvante combinada no registraron información en cuanto a porcentaje de reducción del tamaño tumoral.

Respecto a la sobrevida libre de enfermedad, los pacientes que recibieron neoadyuvancia con monodroga, demostraron en promedio 11,75 meses de sobrevida libre de recurrencia, en contraste con los casos tratados con dos drogas, con solo 6,25 me-

ses. La toxicidad fue solo comunicada en los pacientes tratados con monodroga, la cual fue reportada como artralgias, anorexia, náusea, fatiga, sarpullido y queratosis actínica.

DISCUSIÓN

El primer trabajo que estableció un cambio de paradigma en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de un tumor raro como el AM, una neoplasia localmente destructiva, que exhibe diferenciación ameloblástica, comportamiento recurrente y necesidad de amplia escisión local usualmente desfigurante, fue el de Sweeney y colaboradores⁽⁷⁾ publicado en *Nature Genetic* en el año 2014, el cual demostró por secuenciación de todo el transcriptoma que, más del 80% de estos tumores presentan mutaciones activantes en dos vías de señalización claves para el crecimiento, migración y diferenciación celular: las vías Hedgehog y MAPK. En dicha investigación, el 39% de los tumores presentaron mutaciones activantes en *SMO* y el 46% mostró mutaciones en *BRAF*; las mismas se caracterizaron por ser somáticas, de simple nucleótico y mutuamente excluyentes⁽⁷⁾. De esta forma, el estudio de Sweeney et al.⁽⁷⁾, definió dos tipos distintos de ameloblastomas, en función de su etiología genética; aquellos *SMO* dependientes de localización predominantemente maxilar, mientras que los *BRAF* dependientes, prioritariamente mandibulares.

Nuestra investigación se centra, particularmente, en los ameloblastomas portadores de la mutación activante V600E en el protooncogén *BRAF*, la cual, según un reciente metaanálisis caracteriza al 70.5% de estos tumores⁽⁹⁾, convirtiéndose de esta forma en la alteración molecular de mayor impacto en esta neoplasia. La proteína BRAF es un componente de la vía MAPK, una cascada de quinasas evolutivamente conservada, la cual conecta señales extracelulares a la maquinaria molecular que controla procesos celulares claves para el crecimiento, diferenciación y sobrevida; desregulada en aproximadamente un tercio de todos los cánceres humanos^(37,38).

En base a la revisión realizada, los aspectos clínico-patológicos y radiográficos que han mostrado, en análisis univariado, asociación significativa con ameloblastomas *BRAF*-mutantes, y que merecen ser tenidos en cuenta a la hora de proponer a esta entidad como un diagnóstico presuntivo, son: edad (antes de los 54 años)^(5,9), localización predominan-

temente mandibular en zona posterior ⁽⁷⁾, aspecto radiográfico multiloculado ⁽¹²⁾, patrón morfológico folicular o desmoplásico ⁽⁷⁾, expresión de citoqueratinas (CK) de tipo Ck6 y CK8, p53 y péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) ⁽¹²⁾. Sin embargo, evidencia asiática no observó asociación estadísticamente significativa entre ameloblastomas *BRAF*-mutantes y factores clínico-patológicos ⁽³⁹⁾. Es probable que estos resultados contradictorios se sustenten en limitaciones metodológicas como un tamaño muestral con bajo poder estadístico.

En base a evidencia asiática de nivel 2+ aportada por Kyu-Young Oh y colaboradores ⁽²⁷⁾, el diagnóstico definitivo de un AM positivo para la mutación *BRAF*^{V600E} requiere del estudio patológico, en asociación con IHQ y/o estudio molecular por PCR secuenciación, dado la baja sensibilidad que demostró el estudio de expresión proteica. Contrariamente, evidencia adicional, derivada del mismo continente, concluyó que la IHQ con anticuerpo VE1, presenta, en comparación con la PCR secuenciación, una sensibilidad del 100% y una especificidad del 20% ⁽³⁹⁾. Estas diferencias en el rendimiento de la IHQ para *BRAF*^{V600E}, pueden deberse al sesgo de clasificación detectado en el estudio de Seki Soda M et al. ⁽³⁹⁾, ya que este no empleó doble evaluación cegada independiente para evaluar las láminas teñidas, como si lo hizo el estudio de Kyu-Young Oh ⁽²⁷⁾.

Sobre el pronóstico de ameloblastomas con estatus *BRAF*^{V600E} mutante, evidencia fuerte demostró asociación no significativa entre ameloblastomas con tal perfil mutacional y la recurrencia ⁽⁹⁾. Estos datos concuerdan con las observaciones de Brown y colaboradores ⁽⁵⁾, quienes demostraron por análisis univariado asociación estadísticamente significativa entre AM-*BRAF* mutante y mayor sobrevida libre de recurrencia, hecho que fue confirmado por análisis multivariado de Cox, que ubicó al estatus *BRAF* como un marcador pronóstico independiente de sobrevida libre de enfermedad. De la misma forma, el estudio de Sweeney et al. ⁽⁷⁾, evidenció que los ameloblastomas portadores de mutaciones en *SMO* y de localización predominantemente maxilar se asocian, más frecuentemente, con recurrencia temprana respecto de ameloblastomas *BRAF* mutantes. Sin embargo, la evidencia aportada por todos estos estudios no es coincidente con lo reportado por Marin et al. ⁽³³⁾, quienes demostraron por revisión sistemática que, la mutación *BRAF*^{V600E} se relaciona con un comportamiento clínico agresivo, coincidiendo de esta manera con las observaciones

de Fregnani y su grupo ⁽¹²⁾, quienes obtuvieron por análisis univariado una asociación estadísticamente significativa entre el estatus *BRAF* positivo y menor sobrevida libre de enfermedad. Estas diferencias entre un estudio primario y otro pueden ser resultado de discrepancias metodológicas, como emplear inmunoexpresión de *BRAF*^{V600E} en especímenes de archivo, o estudio molecular para detectar la mutación genética; si bien, ambos métodos han mostrado concordancia del 100%, el análisis de expresión de proteína mutante ha evidenciado baja sensibilidad ⁽³²⁾, con lo cual, casos negativos para expresión de *BRAF*^{V600E} en cortes histológicos, deben ser confirmados por estudio molecular. Otra causa que puede afectar la consistencia de los resultados entre un estudio y otro, podría relacionarse, con diferencias en el tamaño muestral.

La pregunta que motivó esta investigación se fundamenta en la respuesta diferencial que han demostrado otros neoplasmas positivos para la mutación *BRAF*^{V600E}, como el caso de melanoma y cáncer colorectal metastásico ⁽⁴⁰⁾. En el primer caso se ha comunicado buena respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos como vemurafenib, solo o en combinación con inhibidores de efectores río debajo de *BRAF* como MEK; en el segundo modelo tumoral, la respuesta al tratamiento exclusivo con vemurafenib no ha rendido resultados favorables en ensayos clínicos de fase II ⁽³⁶⁾. Ante este antecedente, y dado el protagonismo de la mutación *BRAF*^{V600E} en AM, nos preguntamos sí, ¿el uso de inhibidores selectivos de la mutante *BRAF*^{V600E} en neoadyuvancia, representan una opción superior a la quimioterapia molecular combinada para la sobrevida de pacientes con AM bajo estatus genético *BRAF*^{V600E} mutante, independientemente del estadio tumoral? La revisión sistemática de casos clínicos nos dio como resultado que la terapia con inhibidores selectivos de *BRAF* (vemurafenib o dabrafenib) asocia mayor sobrevida global y libre de recurrencia en comparación con la quimioterapia molecular combinada, con diferencias de más de cuatro meses en ambos casos. De igual manera, la reducción del tamaño tumoral luego del tratamiento fue mayor cuando se utilizó monoterapia específica. Respecto a los efectos adversos, la toxicidad informada en tres de los cuatro casos incluidos sobre neoadyuvancia con monodroga, concuerda con lo informado en el estudio de Mordago et al. ⁽⁴¹⁾, donde se manifiesta que el tratamiento de melanoma con vemurafenib y/o dabrafenib, puede conllevar, en ciertos casos, reacciones dermatológicas y reacciones gastrointestinales como vómitos, diarrea, y anorexia.

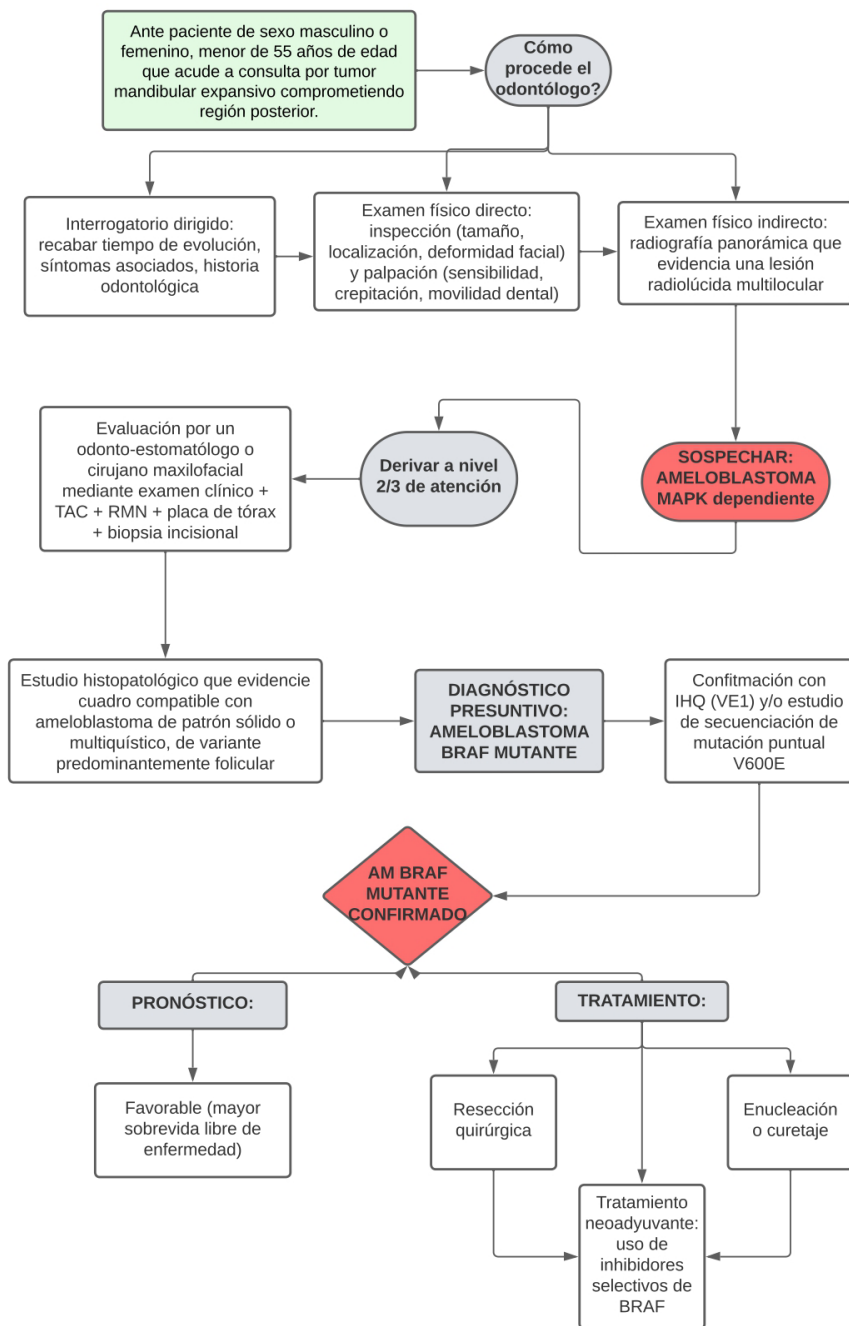


Figura 2. TAC: Tomografía axial computerizada. RMN: Resonancia magnética nuclear.

Existe una falta de guías clínicas que proporcionen orientación a los profesionales de la salud, especialmente a los clínicos y cirujanos especializados en cabeza y cuello, en la toma de decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento de una patología infrecuente, pero de presentación clínica, patológica y molecular variable como lo es el AM. Esta carencia puede dar lugar a demoras en

el diagnóstico y a la adopción de decisiones equivocadas en relación con la estrategia terapéutica más adecuada para neoplasias asociadas a una alteración genética particular. Nuestra revisión destaca la relevancia diagnóstica y terapéutica de dicha alteración genética. Por lo tanto, se justifica plenamente la realización de esta investigación.

En base a los resultados obtenidos se puede consensuar que, el diagnóstico, determinación de pronóstico y tratamiento de esta neoplasia requiere un abordaje multidisciplinario que involucre la participación de clínicos estomatólogos, patólogos, cirujanos maxilofaciales o de cabeza y cuello, además de la inclusión de psicólogos clínicos que puedan dar contención a los pacientes con necesidad de una intervención quirúrgica no conservadora (fig.2).

CONCLUSIÓN

En función de la revisión realizada, el diagnóstico de un ameloblastoma *BRAF*-mutante se orienta en criterios clínico-radiográficos, y se refuerza con criterios patológicos, donde la inmunohistoquímica tiene valor, sin embargo, ante un resultado negativo de esta última, la confirmación con la prueba molecular es primordial en la determinación del pronóstico, ya que la mutación *BRAF*^{V600E} en un ameloblastoma se asocia con mayor sobrevida libre de enfermedad.

El tratamiento de un ameloblastoma *BRAF*-mutante debe guiarse por el tipo clínico-patológico, localización anatómica, tamaño y extensión del tumor, pudiendo apoyarse en una fase de neoadyuvancia con quimioterapia molecular dirigida en casos de recurrencia o de metástasis; si bien, no existe evidencia suficiente ni en cantidad ni en calidad para recomendar una quimioterapia dirigida a un único *target* o varios *targets* de la vía MAPK, en base a los datos disponibles hasta el momento, la quimioterapia dirigida con un inhibidor exclusivo de *BRAF* parece ofrecer un beneficio respecto de la terapia dirigida a dos blancos moleculares.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco muy profundamente a mi tutora por su dedicación y paciencia. Gracias por su guía, sin sus consejos y correcciones precisas no hubiera sido posible este trabajo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

María de Lourdes Rodríguez: maría.rodriguez84@ucuenca.edu.ec; Cuenca, San Sebastián, Calle del Romero y El Tejar (CP: 010111); 593-0988820262/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2703-1355>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 26];26(1):12–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.13031>
- Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Dec 26];24(3):307–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142213/>
- Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 26];11(1):68–77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-017-0794-1>
- Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 26];16(1):63–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-021-01404-7>
- Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Dec 26];20(21):5517–26. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1069>
- Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Dec 26];232(5):492–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4317>
- Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA, et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nature Genetics* 2014 46:7 [Internet]. 2014 May 25 [cited 2023 Dec 26];46(7):722–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.2986>
- Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 26];14(7):455. Available from: <https://pmc/articles/PMC4250230/>
- Mamat Yusof MN, Ch'ng ES, Radhiah Abdul Rahman N. BRAF V600E Mutation in Ameloblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Dec 26];14(22):5593. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/22/5593/html>
- Heikinheimo K, Huhtala JM, Thiel A, Kurppa KJ, Heikinheimo H, Kovac M, et al. The Mutational Profile of Unicystic Ameloblastoma. *J Dent Res* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Dec 26];98(1):54–60. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034518798810?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
- Derakhshan S, Aminishakib P, Karimi A, Saffar H, Abdollahi A, Mohammadpour H, et al. e502 *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 [cited 2023 Dec 26];25(4):502–9. Available from: <http://www.medicinaoral.com/>
- Fregnani ER, Perez DE da C, Paes de Almeida O, Fonseca FP, Soares FA, Castro-Junior G, et al. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness. *Histopathology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Dec 26];70(3):473–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.13095>
- Niault TS, Baccarini M. Targets of Raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2023 Dec 26];31(7):1165–74. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp337>
- Yang R, Tang Y, Zhang X, Liu Z, Gokavarapu S, Lin C, et al. Recurrence factors in pediatric ameloblastoma: Clinical features and a new classification system. *Head Neck* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Dec 26];41(10):3491–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.25867>
- Antonoglou GN, Sándor GK. Recurrence rates of intraosseous ameloblastomas of the jaws: A systematic review of conservative versus aggressive treatment approaches and meta-analysis of non-randomized studies. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015 Jan 1;43(1):149–57.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Apr 1];74(9):790–9. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
- El mesh: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos medline. [cited 2024 Mar 29]; Available from: <http://bvs.sld.cu/revistas/>
- Delgado CM, Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual Hierarchy of evidence. Levels of evidence and grades of recommendation from current use. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 1];31(6):705–18. Available from: www.sochinf.cl
- Faden DL, Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 26];109(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw190>

20. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and Radiographic Response With Combined BRAF-Targeted Therapy in Stage 4 Ameloblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Dec 26];107(1):378. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju378>
21. 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* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Dec 26];122(1):e5-7. Available from: <http://www.oooojournal.net/article/S221244031600064X/fulltext>
22. Fernandes GS, Girardi DM, Bernardes JPG, Fonseca FP, Fregiani ER. Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2023 Dec 26];18(1):1-5. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4802-y>
23. 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* [Internet]. 2019 Jul 25 [cited 2023 Dec 26];13(1):245. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-019-2140-6>
24. 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 Nov 12;9:468383.
25. Cadavid AMH, Araujo JP, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Junior CAL, Lourenço SV. Ameloblastomas: current aspects of the new WHO classification in an analysis of 136 cases. *Surgical and Experimental Pathology* 2019 2:1 [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2023 Dec 26];2(1):1-6. Available from: <https://surgeppathol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42047-019-0041-z>
26. Pereira NB, Pereira KMA, Coura BP, Diniz MG, de Castro WH, Gomes CC, et al. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Dec 26];45(10):780-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.12443>
27. Oh KY, Cho SD, Yoon HJ, Lee J Il, Ahn SH, Hong SD. High prevalence of BRAF V600E mutations in Korean patients with ameloblastoma: Clinicopathological significance and correlation with epithelial-mesenchymal transition. *Journal of Oral Pathology & Medicine* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Apr 1];48(5):413-20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.12851>
28. do Canto AM, da Silva Marcelino BMR, Schussel JL, Wastner BF, Sassi LM, Corrêa L, et al. Immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in ameloblastomas. *Clin Oral Invest* [Internet]. 2019 Feb 8 [cited 2023 Dec 26];23(2):779-84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-018-2494-y>
29. González-González R, López-Verdín S, Lavallo-Carrasco J, Molina-Frechero N, Isordia-Espinoza M, Carreón-Burciaga RG, et al. Current concepts in ameloblastoma-targeted therapies in B-raf proto-oncogene serine/threonine kinase V600E mutation: Systematic review. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2023 Dec 26];11(1):31-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976308>
30. 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. *Medical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Dec 26];40(6):1-11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-023-01993-z>
31. Yang YC, Wang JJ, Huang Y, Cai WX, Tao Q. <p>Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Postoperative Recurrence-Free Survival of Ameloblastoma</p>. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Dec 26];13:4403-16. Available from: <https://www.dovepress.com/development-and-validation-of-a-prognostic-nomogram-for-postoperative-peer-reviewed-full-text-article-CMAR>
32. Oh KY, Cho SD, Yoon HJ, Lee J Il, Hong SD. Discrepancy between immunohistochemistry and sequencing for BRAF V600E in odontogenic tumours: Comparative analysis of two VE1 antibodies. *Journal of Oral Pathology & Medicine* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 26];50(1):85-91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jop.13108>
33. Marin C, Niklander SE, Martínez-Flores R. Genetic Profile of Adenomatoid Odontogenic Tumor and Ameloblastoma. A Systematic Review. *Frontiers in Oral Health*. 2021 Nov 15;2:767474.
34. Kennedy WR, Werning JW, Kaye FJ, Mendenhall WM. Treatment of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma with radiotherapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Dec 26];273(10):3293-7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-016-3899-3>
35. Huang IY, Lai ST, Chen CH, Chen CM, Wu CW, Shen YH. Surgical management of ameloblastoma in children. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2023 Dec 26];104(4):478-85. Available from: <http://www.oooojournal.net/article/S1079210407001370/fulltext>
36. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 1;33(34):4032-8.
37. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007 26:22 [Internet]. 2007 May 14 [cited 2023 Dec 26];26(22):3279-90. Available from: <https://www.nature.com/articles/1210421>
38. Cantwell-Dorris ER, O'leary JJ, Sheils OM. BRAF V600E : Implications for Carcinogenesis and Molecular Therapy. *Mol Cancer Ther* [Internet]. [cited 2023 Dec 26];10(3). Available from: <http://aacrjournals.org/mct/article-pdf/10/3/385/2319760/385.pdf>
39. Seki-Soda M, Sano T, Ito K, Yokoo S, Oyama T. An immunohistochemical and genetic study of BRAFV600E mutation in Japanese patients with ameloblastoma. *Pathol Int* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 26];70(4):224-30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pin.12899>
40. Oddo D, Sennott EM, Barault L, Valtorta E, Arena S, Cas-singena A, et al. Molecular landscape of acquired resistance to targeted therapy combinations in BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Dec 26];76(15):4504-15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0396>
41. Morgado-Carrasco D, Terc F, Ertekin SS, Ferrandiz L. FR-Novidades en la terapia adyuvante del melanoma cutáneo avanzado. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 26];110(3):238-40. Available from: <http://www.actasdermo.org/es-fr-novedades-terapia-adyuvante-del-melanoma-articulo-S0001731018300607>

Evidencia (nombre del artículo y del primer autor con el año)	Tipo de artículo (diseño metodológico)	Nivel de evidencia según SIGN	Grado de recomendación según SIGN
1. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAF Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF- targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. (Faden DL, et al., 2016) (19).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
2. Clinical and Radiographic Response with Combined BRAF- Targeted Therapy in Stage 4 Ameloblastoma (Kaye, FJ, et al., 2014) (20).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
3. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response (Tan S, et al., 2016) (21).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
4. Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation (Fernandes GS, et al., 2018) (22).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
5. Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report (Broudic M, et al., 2019) (23).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
6. Enabling Precision Medicine for Rare Head and Neck Tumors: The Example of BRAF/MEK Targeting in Patients With Metastatic Ameloblastoma (Brunet M, et al., 2019) (24).	Reporte de caso	Nivel 3	Grado D
7. Ameloblastomas: current aspects of the new WHO classification in an analysis of 136 cases (Hoyos AM, et al., 2019) (25).	Estudio observacional descriptivo	Nivel 3	Grado D
8. BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma (Pereira NB, et al., 2016) (26).	Estudio observacional analítico de corte transversal	Nivel 2+	Grado C
9. High prevalence of BRAF V600E mutations in Korean patients with ameloblastoma: Clinicopathological significance and correlation with epithelial- mesenchymal transition (Oh KY, et al., 2019) (27).	Estudio observacional analítico de corte transversal	Nivel 2-	No aplicable
10. Immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in ameloblastomas (Motta do Canto A, et al., 2018) (28).	Estudio observacional analítico de corte transversal	Nivel 2+	Grado C
11. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma (Brown N, et al., 2014) (5).	Estudio observacional analítico de corte transversal	Nivel 2+	Grado C
12. Current concepts in ameloblastoma-targeted therapies in B-raf proto-oncogene serine/threonine kinase V600E mutation: Systematic review (González R, et al., 2020) (29).	Revisión sistemática de estudios primarios descriptivos (reportes de casos/ series de casos) y secundarios (revisiones sistemáticas y metaanálisis)	Nivel 2++	Grado C
13. BRAF inhibitors in BRAF V600E mutated ameloblastoma: systematic review of rare cases in literature (Ebeling M, et al., 2023) (30).	Revisión sistemática de reportes de casos	Nivel 2-	No aplica
14. Development and validation of a prognostic nomogram for postoperative recurrence-free survival of ameloblastoma (Yang YC, et al., 2021) (31).	Estudio observacional analítico de corte transversal	2++	Grado B
15. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas (Sweeney RT, et al., 2014) (7).	Estudio observacional analítico de corte transversal	2++	Grado B
16. Discrepancy between immunohistochemistry and sequencing for BRAF V600E in odontogenic tumours: Comparative analysis of two VE1 antibodies (Oh KY, et al., 2020) (32).	Estudio observacional analítico de corte transversal	2+	Grado C
17. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness (Fregiani ER, et al., 2017) (12).	Estudio observacional analítico de corte transversal	2+	Grado C
18. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma (Kurrpa KJ, et al., 2014) (6).	Estudio observacional analítico de casos y controles	2-	No aplica
19. BRAF V600E Mutation in Ameloblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis (Mamat MN, et al., 2022) (9).	Revisión sistemática y Metaanálisis de estudios observacionales analíticos y descriptivos	2++	Grado B
20. Genetic Profile of Adenomatoid Odontogenic Tumor and Ameloblastoma. A systematic Review (Marin C, et al., 2021) (33).	Revisión sistemática de estudios observacionales	2++	Grado C
21. Recurrence factors in pediatric ameloblastoma: Clinical features and a new classification system (Yang R, et al., 2019) (14).	Estudio observacional analítico de corte transversal	3	Grado D
22. Recurrence rates of intraosseous ameloblastomas of the jaws: A systematic review of conservative versus aggressive treatment approaches and meta-analysis of non-randomized studies (Antonoglou GN, et al., 2014) (15).	Revisión sistemática y metaanálisis	1+	Grado A
23. Treatment of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma with radiotherapy (Kennedy WR, et al., 2016) (34).	Reporte de casos	3	Grado D
24. Surgical management of ameloblastoma in children (Huang IV, et al., 2014) (35).	Reporte de caso	3	Grado D
25. Phase II pilot of vemurafenib in patients with metastatic BRAF- mutated colorectal cancer (Kopetz S, et al., 2021) (36).	Ensayo clínico	1+	Grado B

Tabla 1: Artículos empleados en la elaboración de guía clínica y respuesta a pregunta PICO.

Artículo (unidad de análisis)	N° de pacientes	Sexo	Edad	Tipo clínico-patológico de AM	Perfil molecular del tumor	Tratamiento neoadyuvante o recibido con duración	Estadio tumoral (recurrente, primitivo, con metástasis)	Reducción radiográficamente del tumor postratamiento (cm)	Resolución de los síntomas (total, parcial, nula)	Sobrevida global (en meses)	Sobrevida libre de recurrencia en meses	Toxicidad
Faden DL, et al., 2016 (16).	1	Femenino	83	No registra	AM-BRAF mutante	Dabrafenib 75 mg, 2 veces/día por 12 meses	Recurrente	Disminución del 75%: 1.80 x 3.97 x 4.31 cm	Parcial	16 años: 192 meses	12 meses durante y después del tratamiento	No
Kaye, Fj, et al., 2014 (17).	1	Masculino	40	Metastazante	AM-BRAF mutante	Dabrafenib 150 mg, 2 veces/día y Trametinib 2 mg, 1 vez 1 día por 20 semanas	Recurrente y con metástasis	No registra	Parcial	4 años: 48 meses	6 años antes del tratamiento, 5 meses durante y después del tratamiento	No
Tan S, et al., 2014 (18).	1	Masculino	85	Patrón y folicular plexiforme	AM-BRAF mutante	Dabrafenib 150 mg c/12 horas por 73 días	Recurrente	Disminución del 90%: 5.5 x 3.5 x 3.2 cm	Parcial	4 meses	12 meses antes del tratamiento, 4 meses después del tratamiento y actualidad	Queratosis actínica
Fernandes GS, et al., 2018 (19).	1	Femenino	29	No registra	AM-BRAF mutante	Vemurafenib 960 mg, 2 veces/día por 1 año 1 mes	Recurrente	Disminución del 49%: 1.8 x 1.3 x 1.4 cm	Parcial	12 meses	18 meses antes del tratamiento, 5 meses durante, después del tratamiento y actualidad	Anorexia, náuseas y fatiga
Broudic M, et al., 2019 (20).	1	Femenino	33	Plexiforme	AM-BRAF mutante	Vemurafenib 960 mg por 12 meses, se reduce la dosis a 480 mg, 2 veces/día por 4 meses	Recurrente y con metástasis	Disminución del 30%: 5.6 x 3.6 x 6.4 cm	Parcial	3 años: 36 meses	26 meses durante, después del tratamiento y actualidad.	Artralgia, náuseas y sarpullido grado 1-2
Brunet M, et al., 2019 (21).	1	Femenino	26	No registra	AM-BRAF mutante	Dabrafenib 150 mg, 2 veces/día con trametinib 2 mg, 1 vez/día por 30 semanas	Primitivo y con metástasis	No registra	Total	No registra	7.5 meses durante, después del tratamiento	No

Tabla 2: Total de artículos incluidos sobre casos de ameloblastomas con mutación BRAFV600E con sus características clínico-demográficas y su respuesta al tratamiento recibido.