



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

TERAPIA DIRIGIDA PARA EL TRATAMIENTO DEL  
AMELOBLASTOMA. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

SANDY JOCELLYN AGUILAR VERA

TUTOR: Mtra. LORENA CORREA ARZATE

Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por mi formación profesional a lo largo de todos estos años, por darme la bienvenida en sus instalaciones y por hacerme parte de ella.

Además agradezco a la Facultad de Odontología por otorgarme la oportunidad de aprender y ejercer una profesión.

Gracias al Departamento de Patología Bucal de la División de Estudio de Posgrado por permitirme ser parte de su equipo y guiarme en esta tesina.

A mi tutora la Mtra. Lorena por su amabilidad, su dedicación, su paciencia y gran compromiso para concluir el presente trabajo, muchas gracias.

Le doy las gracias a mi familia por enseñarme y apoyarme durante toda mi vida. Por permanecer a mi lado, por creer siempre en mí hasta cuando yo no lo hago, por tu ayuda y cariño muchas gracias Luis.

Agradezco a todas aquellas personas importantes dentro de mi vida, a maestros, amigos y compañeros cada una aportándome algo valioso.

*“La vida es como un viaje sin meta, lo que cuenta es el camino”*

Isabel Allende

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	5
1.1 Odontogénesis.....	5
1.2 Tumores odontogénicos.....	9
1.3 Ameloblastoma.....	10
1.3.1 Etiología.....	11
1.3.2 Clasificación.....	11
1.3.2.1 Convencional, sólido, multiquístico.....	12
1.3.2.2 Uniquístico, quístico, monoquístico.....	16
1.3.2.3 Periférico, extraóseo.....	18
1.3.2.4 Metastatizante.....	19
1.3.3 Prevalencia.....	21
1.3.4 Aspectos moleculares y genéticos.....	22
1.3.5 Diagnóstico.....	22
1.3.6 Tratamiento.....	24
1.3.6.1 Conservador.....	24
1.3.6.2 Radical.....	25
1.4 Señalización celular.....	28
1.4.1 Vía MAPK.....	30
1.5 BRAF V600E.....	32
1.6 Terapia dirigida.....	42
1.6.1 Fármacos.....	45
1.6.2 Aplicaciones clínicas.....	46
<b>2. CONSLUSIONES</b> .....	58
<b>3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	59

## INTRODUCCIÓN

El estudio de los tumores odontogénicos es de suma importancia, ya que, a pesar del avance de la tecnología y prevención de enfermedades, continúan reportándose un alto número de lesiones a nivel mundial.

El ameloblastoma es un tumor odontogénico epitelial benigno de crecimiento lento y localmente invasivo, se origina del epitelio involucrado en la formación dental y al ser asintomático es detectado y tratado ya en un estado avanzado, en el cuál, ha producido una pérdida de hueso y/o estructuras adyacentes, además de tener una alta expectativa de recidiva. Por lo anterior el tratamiento de elección es una cirugía radical en donde se remueve la lesión junto a un margen de seguridad. Se determina como el tratamiento de elección para el ameloblastoma pues presenta bajas probabilidades de reaparecer a comparación si se realiza el tratamiento conservador. Sin embargo, los pacientes sometidos al tratamiento radical no quedan conformes con los resultados postoperatorios: cicatrices de gran tamaño, deformidad facial, complicaciones en la calidad de vida, pues en ocasiones la masticación y/o la respiración se ven afectadas, además de problemas psicológicos y sociales. Por lo cual desarrollar algún tratamiento alternativo es de gran importancia tanto para el paciente como para el Cirujano Dentista.

Si bien la patogénesis molecular del ameloblastoma es de gran medida desconocida, hubo una creciente evidencia que sugiere que la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) desempeña un papel destacado, por lo cual este trabajo está enfocado en la búsqueda de investigación obtenida sobre el ameloblastoma, las mutaciones genéticas que presenta y los resultados obtenidos de la terapia dirigida usada como otra opción de tratamiento del ameloblastoma.

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Odontogénesis

La odontogénesis es el proceso de formación del diente, inicia entre la sexta y séptima semana de vida intrauterina cuando prolifera el epitelio bucal de origen ectodérmico. Se forma una banda con apariencia de herradura de células epiteliales llamada lámina dental, separada del ectomesénquima por una lámina basal. Se desarrolla en cuatro fases:

- Fase de brote o yema. Las células de la lámina dental proliferan, el germen dentario va a estar compuesto por células periféricas cuboidales y centrales. La actividad celular forma 10 estructuras epiteliales conocidas como brotes, que van a anteceder los 10 dientes temporales tanto en el maxilar como en la mandíbula (Fig.1). En los brotes van a encontrarse las células que darán origen a la papila dental. (1)

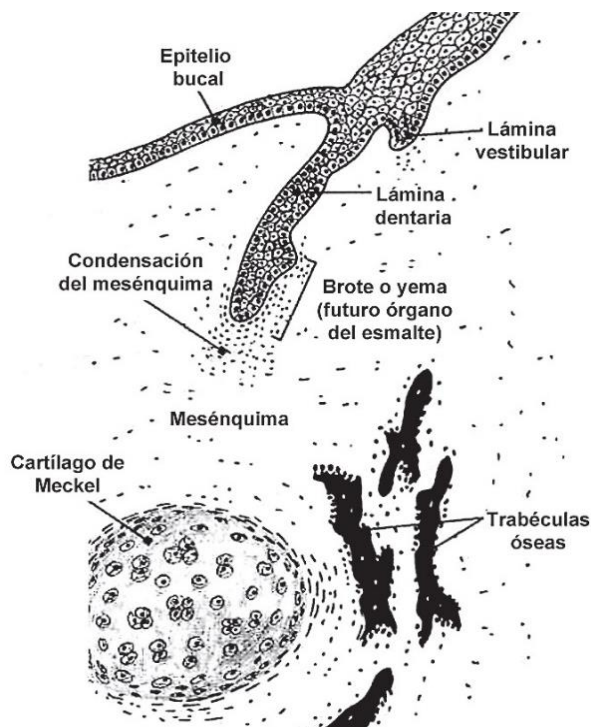


Figura 1. Fase de brote en la odontogénesis. (2)

- Fase de casquete. Novena semana, el brote crece y las células cambian su forma a una disposición de tres capas nombrada casquete o cubierta. Dos capas, el epitelio del esmalte externo (EEE) y el epitelio de esmalte interno (EEI) son continuas en el asa cervical. La tercera capa es el retículo estrellado (RE), sus células mantienen contacto entre sí por medio de prolongaciones. Estas capas constituyen el órgano del esmalte y están separadas del ectomesénquima por una lámina basal. En la concavidad del EEI se encontrarán células ectomesenquimatosas, que son la papila dental, que se vasculariza e inerva en ésta fase (Fig. 2).

El órgano del esmalte junto a la papila dental se conoce como germen del diente, la papila dental formará la pulpa y dentina. Las células ectomesenquimatosas que rodean al germen formarán una cápsula llamada folículo dental (o saco dental) que dará origen al cemento, ligamento periodontal y alvéolo.

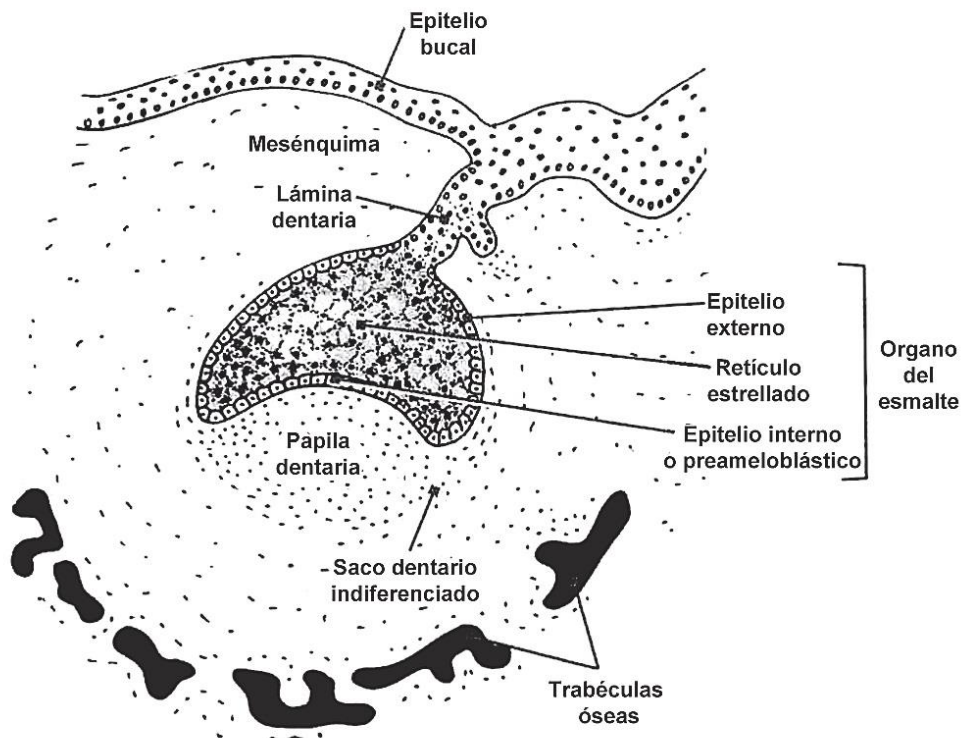


Figura 2. Fase de casquete en la odontogénesis. (2)

- Fase de campana temprana o inicial. 14 a 18 semanas de vida intrauterina, se inicia una proliferación de células del germen dental aumentando su tamaño y la acumulación del líquido dentro del órgano del esmalte. La concavidad del órgano del esmalte se pronuncia y se desarrolla una capa entre el EEI y el RE nombrada estrato intermedio. Ésta fase también es llamada fase de diferenciación morfológica e histológica (Fig. 3).

La proximidad de vasos sanguíneos hace que el estrato intermedio induzca a las células planas simples del EEI a diferenciarse en preameloblastos que van a madurar en ameloblastos dentro de las células cilíndricas que producen el esmalte. (1)

La mayoría de las células periféricas que están en contacto con la lámina basal de la papila dental se van a diferenciar para convertirse en preodontoblastos que madurarán en odontoblastos, células cilíndricas que producen dentina. Cuando los odontoblastos segregan la matriz de dentina, la lámina dental va a comenzar a fragmentarse formando pequeños islotes de tejido conjuntivo; estos islotes de epitelio residual son inactivos recibiendo el nombre de restos de la lámina dental o restos de Serres. (3)

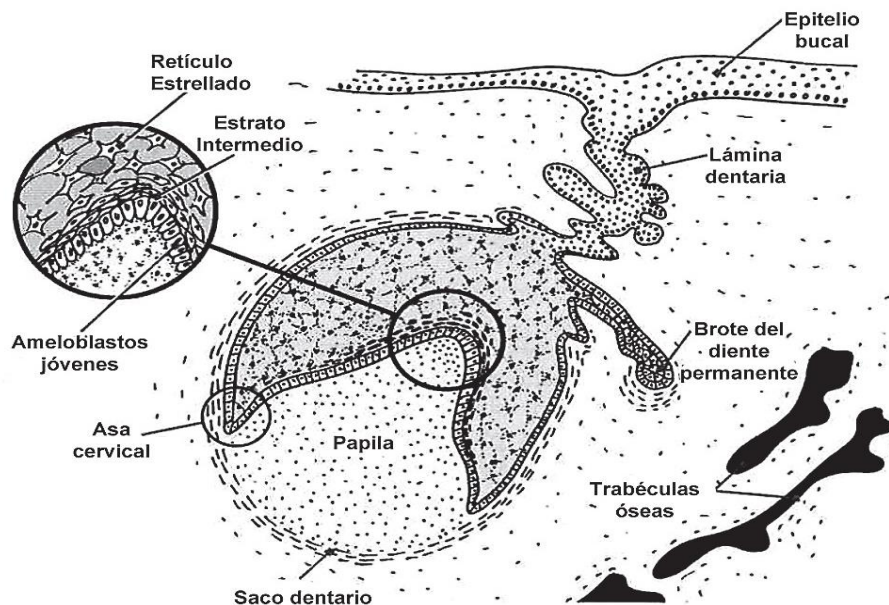


Figura 3. Fase de campana inicial en la odontogénesis. (2)



- Fase de campana tardía o avanzada o de folículo dental. Esta fase inicia cuando se ha fabricado toda la dentina del esmalte y la corona. El EEE y el EEI del asa cervical se expanden y se forma el revestimiento radicular epitelial de Hertwig (RREH), que incluye las células ectomesenquimatosas de la profundidad de la corona y forma un alargamiento de la papila dental (Fig. 4).

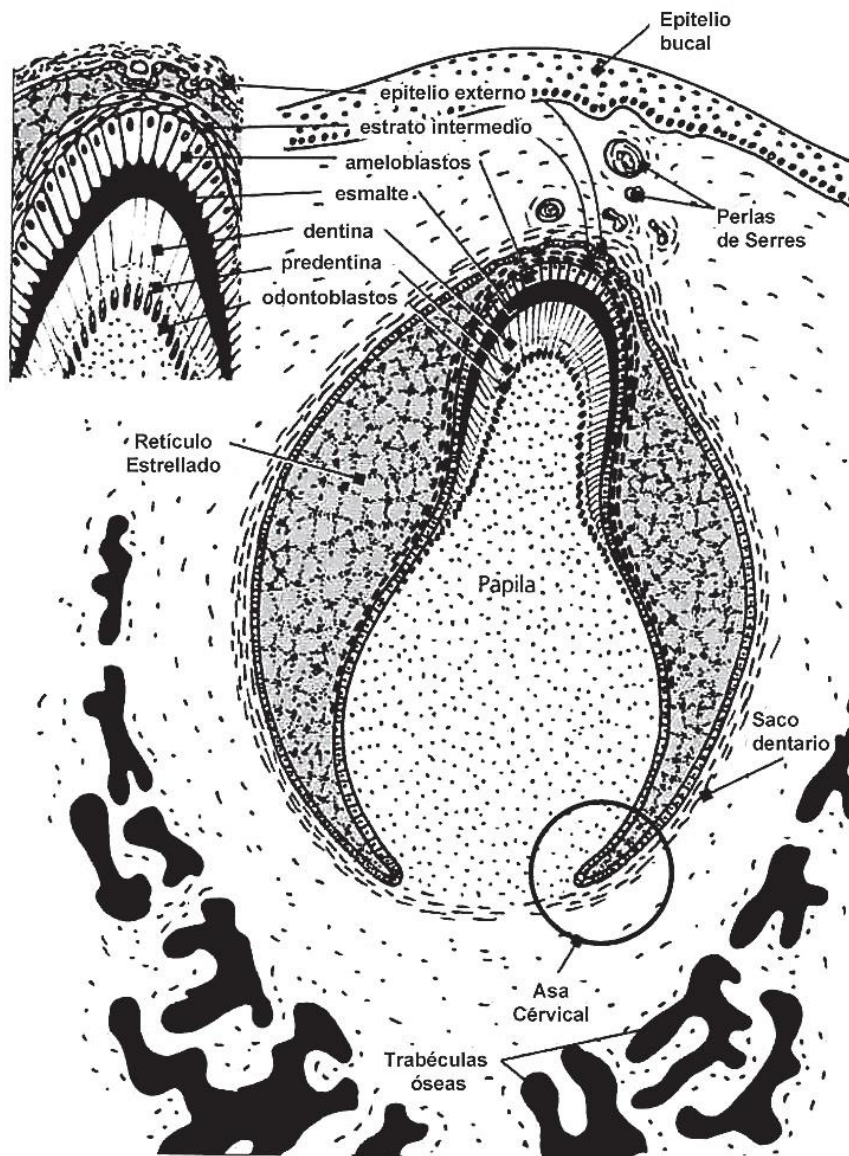


Figura 4. Fase de campana tardía o folículo dental en la odontogénesis. (2)

La ausencia del estrato intermedio va a evitar que las células de EEI se diferencien en ameloblastos, por lo cual no se desarrolla esmalte en la superficie de la raíz. Al mismo tiempo que se alarga el RREH se fabrica más raíz y su región más cercana al asa cervical se desintegra. (1)

Las células ectomesenquimatosas del saco dental van a migrar a través de unos orificios que se formaron en el RREH a la dentina formada y se diferencian en cementoblastos, estas células van a producir la matriz del cemento, que al calcificarse se conocerá como cemento. Los restos epiteliales de RREH permanecen en el ligamento periodontal cuando termina la formación del diente, recibiendo el nombre de restos de Malassez. (3)

Cuando la raíz se alarga, la corona se aproxima y erupciona en la cavidad bucal.

Todos estos procesos que conforman la odontogénesis se encuentran altamente regulados por genes y vías de señalización, cualquier alteración durante su desarrollo puede conducir al desarrollo de diversas patologías, entre ellas los tumores odontogénicos.

## **1.2 Tumores odontogénicos**

Los tumores odontogénicos (TO) son neoplasias exclusivas de los huesos maxilares y mucosa bucal y derivan de células epiteliales, mesenquimales y/o ectomesenquimales propias de la odontogénesis. (3,4)

Son lesiones poco frecuentes que pueden desarrollar un comportamiento agresivo y destructivo, que en ocasiones pueden llegar a comprometer la vida del paciente. Tanto los tumores odontogénicos benignos como los malignos se subclasifican en tumores epiteliales, tumores mixtos: epiteliales y mesenquimales, y tumores mesenquimales. (5)

Los tumores odontogénicos representan hasta el 1% del total de las lesiones de cabeza y cuello, tienen una incidencia variable en todo el mundo y pueden presentar diferencias regionales. Los estudios realizados en América del Norte, en América del Sur y en Europa han demostrado la

frecuencia de los tumores odontogénicos en menos del 3%. En Asia representa un 8.99% y en África las lesiones representaron 9,6%, mientras que en Irán tuvo una frecuencia de 1.9% y Brasil 4.8%. Un estudio en el Departamento de Patología, Facultad de Estomatología de Puebla reporta un 0.24% de presentarse los tumores odontogénicos (Fig. 5). (4,6)



Figura 5. Representación esquemática que muestra la prevalencia a nivel mundial de los tumores odontogénicos. (F.D)

### 1.3 Ameloblastoma

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el ameloblastoma como una neoplasia odontogénica epitelial, intraósea benigna que crece progresivamente, se caracteriza por su expansión y tendencia a la recidiva local si no se elimina adecuadamente. (5)

El ameloblastoma fue descrito por primera vez con este nombre por Churchill en 1934, el término fue dado a partir de los vocablos “*amel*” del inglés que significa esmalte y “*blastos*” del griego que significa germen. (7) El ameloblastoma es el tumor odontogénico más común de origen epitelial presentándose en un rango de edad amplio, entre la tercera a la sexta

década de vida, siendo indiferente el género, aunque algunos autores refieren ligera predilección por el género masculino. (8–10)

### **1.3.1 Etiología**

La patogénesis del ameloblastoma es multifactorial, involucrando numerosas vías de señalización celular, alteraciones genéticas y moleculares. Se sugiere que el ameloblastoma deriva de los componentes epiteliales residuales de la odontogénesis. Puede proceder de cualquier fuente de epitelio odontogénico como los restos de la lámina dental (restos de Serres), epitelio reducido del esmalte o restos de Malassez. (3)

Una teoría asocia la morfodiferenciación, en la cual se cree que los preameloblastos afectados se propagan en la fase de campana durante la odontogénesis en lugar de inducir funcionalmente la síntesis de la proteína del esmalte y la deposición de la matriz. Otros estudios han propuesto que la ausencia de estrato intermedio impide la diferenciación de los preameloblastos a los ameloblastos. El retículo estrellado dentro de los nidos tumorales del epitelio columnar puede degenerar para formar quistes microscópicos, la fusión de estos microquistes para formar espacios quísticos más grandes da las características multiquísticas del ameloblastoma. (11)

### **1.3.2 Clasificación**

La OMS incluye a los ameloblastomas dentro de los tumores benignos de epitelio odontogénico maduro, con estroma fibroso sin ectomesénquima odontogénico. Se reconocen 4 variantes clínico-patológicas: ameloblastoma o ameloblastoma convencional, ameloblastoma unicístico, ameloblastoma extraóseo o periférico y el ameloblastoma metastatizante. (5,7)

### 1.3.2.1 Ameloblastoma convencional, sólido, multiquistico

Es el ameloblastoma más común representando el 90% de los casos. Es el más agresivo al causar expansión, adelgazamiento y expansión de las corticales de los huesos maxilares, frecuentemente causa desplazamiento de los órganos dentales y reabsorción radicular, además puede invadir el seno maxilar, fosa infratemporal y comprometer la vía aérea dependiendo su ubicación y extensión. Se presenta principalmente en la mandíbula (80%). (5,7,12)

El ameloblastoma al inicio manifiesta un aumento de volumen lento e indoloro que posteriormente puede crecer aceleradamente, a pesar de estar clasificado como un tumor benigno, presenta características agresivas a nivel local (Fig. 6). Debido al crecimiento de tamaño puede generar complicaciones entre las cuales se incluyen: movilidad dental, maloclusión, parestesia, dolor, deformidad facial, limitación en la apertura de la boca, obstrucción de vías respiratorias y/o dificultad en la masticación. (5,8)

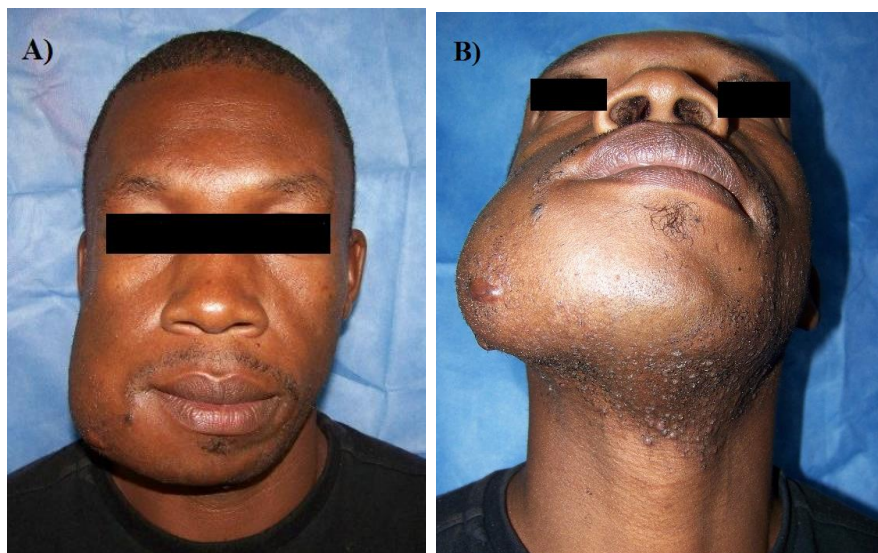


Figura 6. Fotografías clínicas extraorales que muestran un aumento de volumen del lado derecho de la mandíbula, característica de un ameloblastoma convencional: A) Vista frontal B) Vista caudal. (13)

El ameloblastoma convencional suele presentarse entre los 20 y 40 años de edad, es poco frecuente en ancianos y niños, no hay preferencia importante por género o raza. Un signo característico de esta lesión es que al expandir la cortical del hueso esta se adelgaza y puede fracturarse a la palpación, siendo denominado “crujido de cáscara de huevo”. (3)

Por ser asintomática en un inicio normalmente los ameloblastomas se encuentran por coincidencia en radiografías tomadas para otros propósitos. Radiográficamente se observa una imagen radiolúcida multilocular en forma de burbujas de jabón o panal de abeja y en ocasiones puede estar asociado a un diente no erupcionado (Fig. 7). (5)

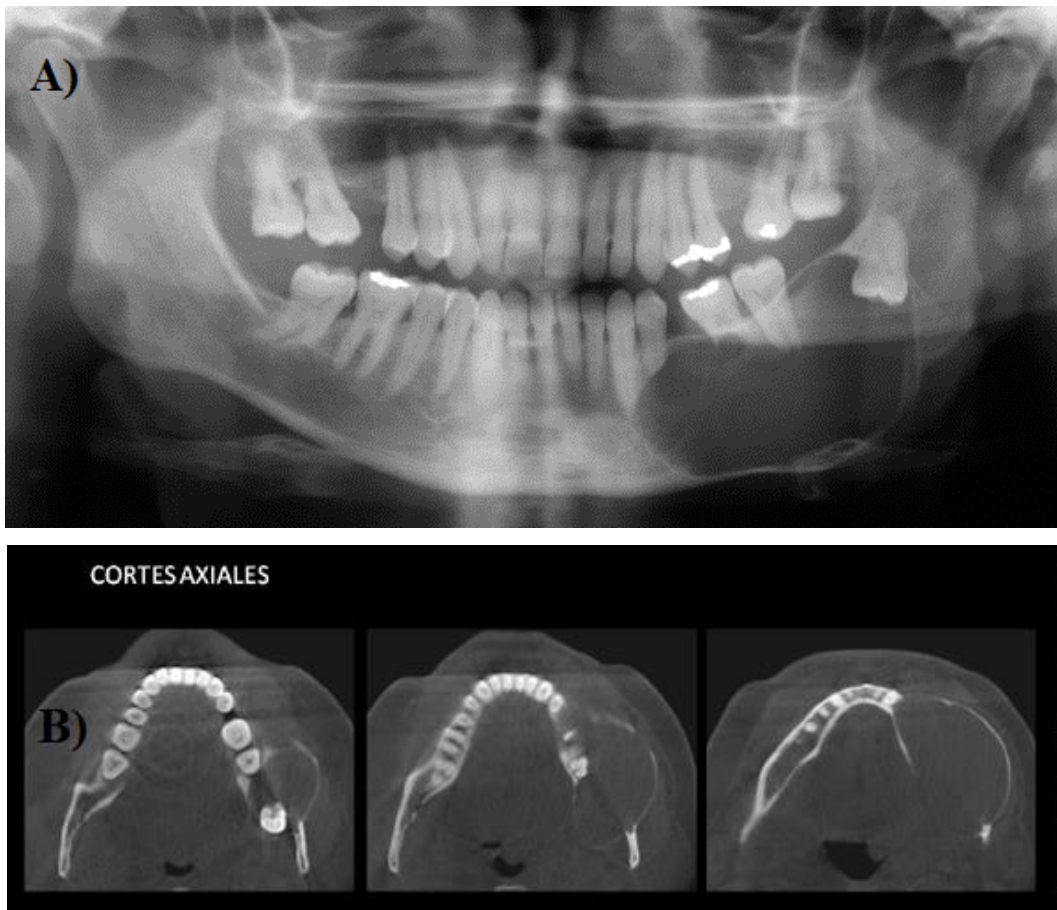


Figura 7. A) Radiografía panorámica que muestra una zona radiolúcida en el ángulo de la mandíbula del lado izquierdo B) Tomografía Computarizada corte axial en donde se observa el adelgazamiento de las corticales óseas. (14)

En la variante convencional, hay una variedad de patrones histológicos observados tal como: folicular, acantomatoso, con células granulares, plexiforme, con células basales y desmoplásico. Los dos patrones histológicos más comunes son el folicular y plexiforme.

**Ameloblastoma folicular:** es el más frecuente, en él se observan las etapas más tempranas de la odontogénesis. Constituido por epitelio en forma de islas, filamentos y formaciones medulares. Las estructuras epiteliales tienen un borde externo formado por células en empalizada de tipo ameloblástico en las que se produjo polarización inversa (los núcleos se desplazan desde la membrana basal al extremo opuesto de la célula), el resto está constituido por células de forma triangular ordenadas de manera laxa y separadas parecidas al retículo estrellado de la fase de campana. La formación de quiste y su agrandamiento dentro de las islas dan el aspecto de un patrón de crecimiento multiquístico, muy común en el ameloblastoma folicular (Fig. 8).

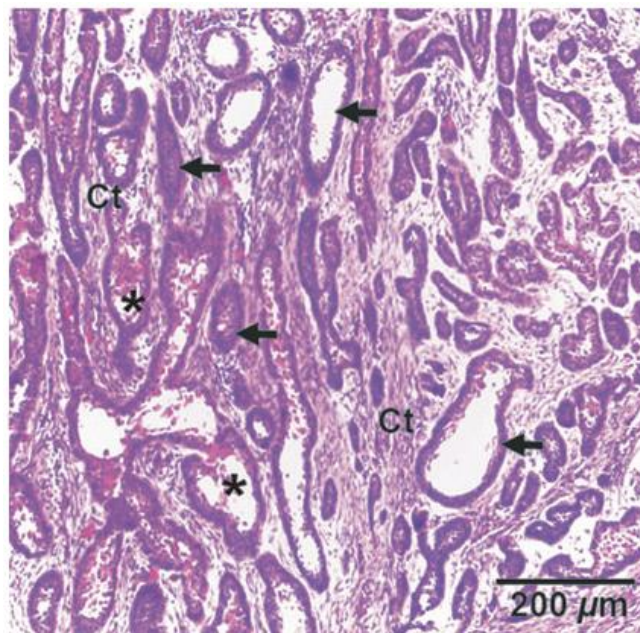


Figura 8. Variante histológica folicular. El tejido conectivo (Ct) del ameloblastoma folicular contiene islas de epitelio odontogénico (flechas negras) delimitadas por células columnares periféricas que muestran polarización inversa. Hay islas de degeneración quística que contienen células centrales tipo retículo estrellado sueltas (\*). (11)

**Ameloblastoma folicular acantomatoso:** se caracteriza por la presencia de extensas áreas de queratinización individual o grupal dentro de las islas de epitelio, pueden llegar a formarse perlas.

**Ameloblastoma tipo folicular con células granulares:** es cuando las células centrales aparecen densamente cargadas con gránulos eosinófilos (se consideran elementos lisosómicos). La presencia de estas células es poco frecuente.

**Ameloblastoma plexiforme:** el patrón general son filamentos delgados de epitelio en continuidad, hay áreas con aspecto quístico consecuencia de la degeneración del estroma del tejido conjuntivo por el epitelio en proliferación, no representa una etapa de la odontogénesis (Fig. 9).

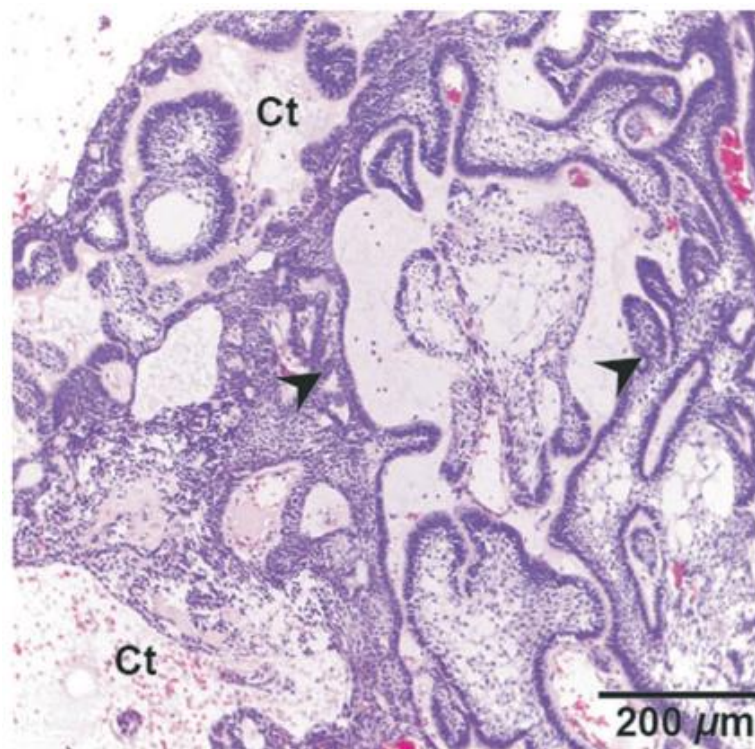


Figura 9. Variante histológica plexiforme. El tejido conectivo (Ct) del ameloblastoma plexiforme contiene largos cordones anastomosantes de epitelio odontogénico (puntas de flechas negras) delimitados por células columnares periféricas que muestran polarización inversa y células centrales sueltas similares a un retículo estrellado. (11)



**Ameloblastoma tipo folicular de células basales:** la variante de patrón con menor frecuencia, en la que hay células basófilas de forma cuboidal en proliferación densamente agrupadas en hebras finas de retículo estrellado.

**Ameloblastoma folicular tipo desmoplásico:** el estroma es denso, la colágena está dispuesta en gruesos haces que se entremezclan con las islas epiteliales (Fig. 10). (3)

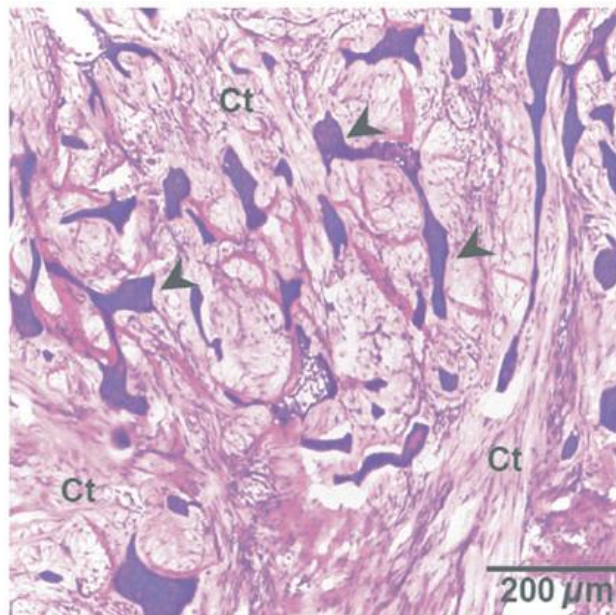


Figura 10. Variante histológica folicular tipo desmoplásico. El ameloblastoma desmoplásico muestra un estroma de tejido conectivo hialinizado densamente colagenizado (Ct) incrustado con islas de cordones de epitelio odontogénico (puntas de flechas negras). (11)

El tratamiento de elección que se sugiere para el ameloblastoma multiquístico es del tipo radical. (12)

### 1.3.2.2 Ameloblastoma unikuístico, quístico, monoquístico

Se presenta en pacientes más jóvenes y es menos agresivo que el convencional, clínica y radiográficamente tiene las características de un quiste, pero histológicamente tiene compatibilidad con el ameloblastoma, es intraóseo. Representa el 5-22% de todos los ameloblastomas. (5,7)

Su etiología es desconocida, sin embargo, una teoría dice que cuando un diente está en desarrollo puede producirse por cambios ameloblásticos en

el epitelio reducido del esmalte, o a cambios neoplásicos a partir del epitelio de un quiste odontogénico. (7)

En la mayoría de las ocasiones se encuentra cuando se retira un quiste que en la radiografía se observaba unilocular asociado a la corona de un diente impactado, normalmente un tercer molar. Es más frecuente entre los 16 y 20 años, tiene menor riesgo de recidiva a comparación con el multiquístico. Se detecta más en la mandíbula que en el maxilar. (3)

Radiográficamente se percibe una lesión radiolúcida unilocular, suele tener bordes bien definidos y estar asociada a un diente no erupcionado. Cuando crece en la zona entre los premolares (no es muy común) suele desplazar o reabsorber las raíces adyacentes a él. (5)

Histológicamente está constituida por una cápsula de tejido conjuntivo denso uniforme engrosado que rodea una sola luz grande llena de líquido. El revestimiento epitelial de la luz es uniforme, tiene una capa hipercromática de células basales en empalizada y la mayoría presenta polarización inversa del núcleo. El resto de las capas son parecidas al retículo estrellado. (3)

Se divide en 3 subtipos de acuerdo al patrón de proliferación que presenta el epitelio que recubre la cavidad quística: el **luminal**, **intraluminal** y **mural**. En el luminal las células tumorales se limitan al epitelio que contacta con la luz de la cavidad quística. En el intraluminal el epitelio neoplásico se desplaza hacia la luz quística sin comprometer la pared de tejido conectivo. En el mural el epitelio ameloblastoso crece hacia las paredes, es el más agresivo pues puede invadir hueso medular (Fig. 11).

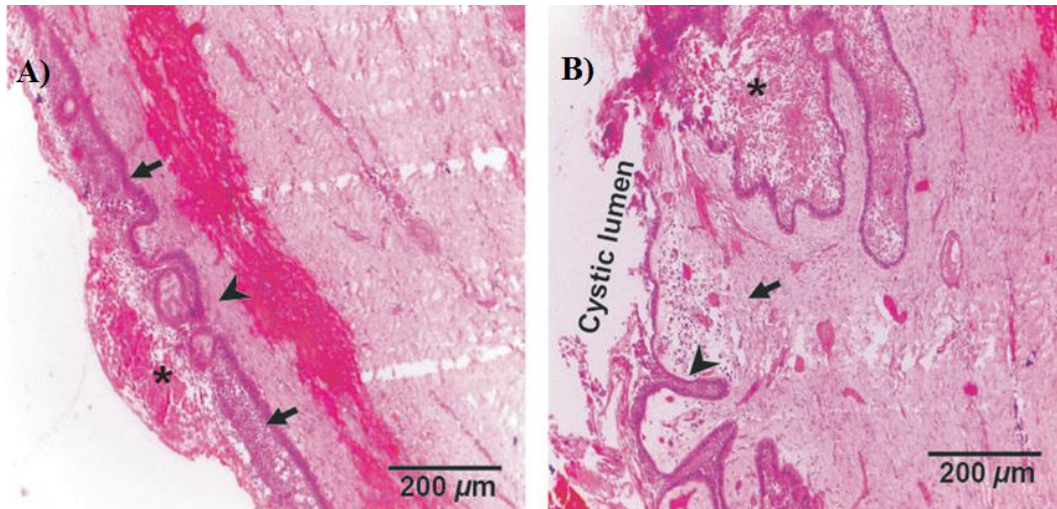


Figura 11. Variantes histológicas de ameloblastoma uníquístico. A) Luminal, muestra una pared quística fibrosa (punta de flecha negra) recubierta por epitelio ameloblástico (flecha negra) y células sueltas similares al retículo estrellado (\*) B) Mural, muestra una pared quística fibrosa (flecha negra), infiltración de epitelio ameloblástico en la pared quística (punta de flecha negra) y células sueltas similares al retículo estrellado (\*) (11)

Para su tratamiento responde satisfactoriamente a tratamientos conservadores en comparación con el ameloblastoma convencional, además se considera el patrón de proliferación, pues los de tipo luminal e intraluminal pueden ser tratados de manera conservadora debido a que no penetran la pared del quiste. No obstante, el subtipo mural tiene una mayor agresividad por lo que se sugiere un tratamiento radical. (7)

### 1.3.2.3 Ameloblastoma periférico, extraóseo

Es el menos frecuente, representa entre el 1 y el 10% de todos los ameloblastomas. Se presenta en tejidos blandos de la encía o en áreas desdentadas, normalmente aparece en la zona retromolar mandibular o en la tuberosidad de la maxila, la reincidencia es poco frecuente sin embargo se debe llevar un seguimiento. Parecido histológicamente al ameloblastoma intraóseo. A la palpación se percibe una superficie lisa o papilar, su recidiva es del 9% ante el tratamiento conservador. (5,7)

Clínicamente su aspecto es nodular en la encía, su tamaño normalmente esta entre 0.5 a 2.0 cm. De color de la encía aunque puede ulcerarse o

enrojecerse. Se presenta entre los 23 a los 82 años de edad y en la mandíbula más que en el maxilar.

Radiográficamente, al ser extraóseo, es raro un cambio óseo; algunas veces se puede notar un aplanamiento en la superficie de la lámina cortical como una radiotransparencia.

Histológicamente está constituido por islotes y filamentos de epitelio odontógeno, parecido al patrón folicular del multiquístico, y suelen estar rodeados de tejido fibroso (Fig. 12). (3)

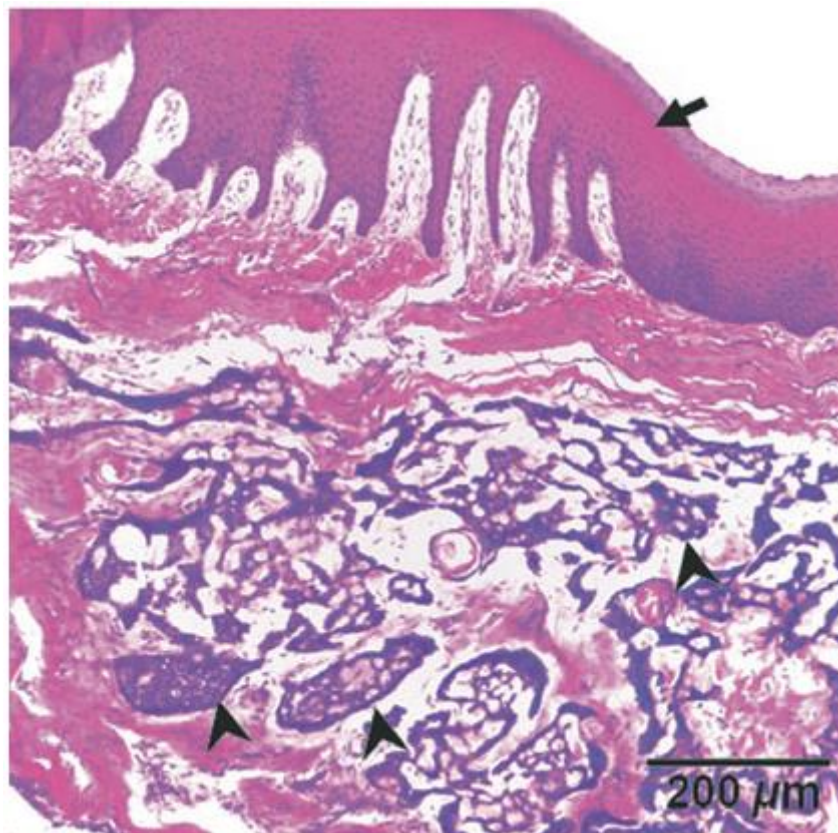


Figura 12. El ameloblastoma periférico muestra islas epiteliales odontogénicas dentro del tejido conectivo superpuestas por epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral (flecha negra). (11)

#### 1.3.2.4 Ameloblastoma metastatizante

Es un ameloblastoma que a pesar de ser histológicamente benigno, hace metástasis. Cuando esto ocurre puede llamarse ameloblastoma maligno (Fig. 13).

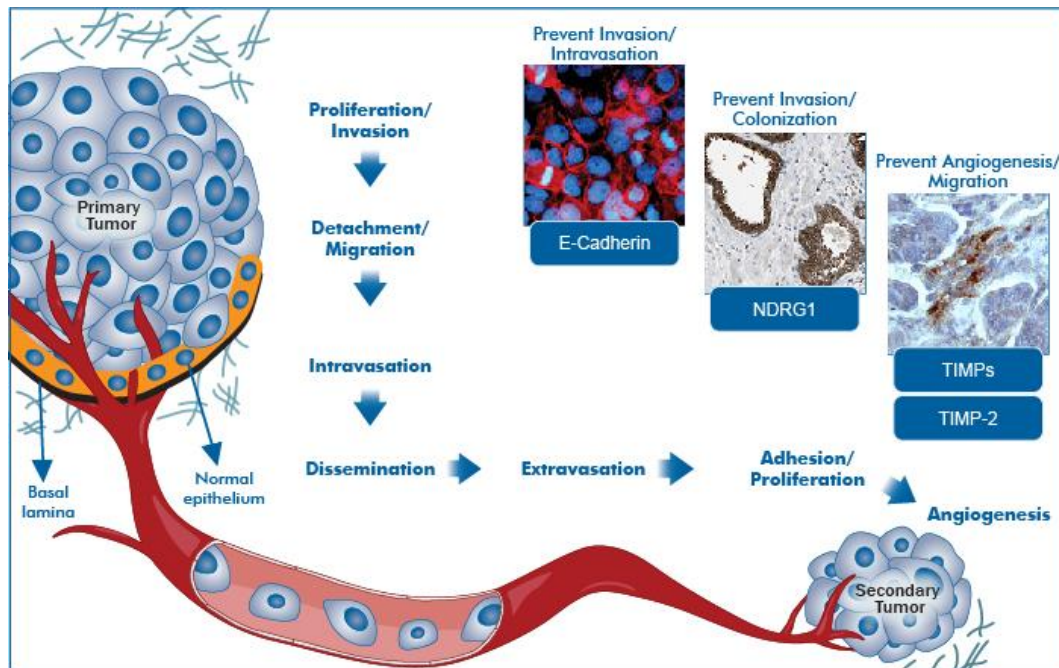


Figura 13. Las células tumorales se separan del sitio donde se formaron, viajan a través de sangre y sistema linfático, formando nuevos tumores en otros sitios del cuerpo, el tumor metastásico es del mismo tipo que el tumor primario. (15)

En los EE.UU. la incidencia anual global es de 1.79 casos por cada 10 millones de habitantes, y aumenta con la edad del paciente.

El sitio primario es más frecuentemente la mandíbula que el maxilar y la lesión primaria es usualmente un ameloblastoma multiquistico. Cuando llega a presentarse la metástasis comúnmente ocurre en el pulmón con un 70-80% de probabilidad; en menor porcentaje ocurre en el hueso, hígado y cerebro. (5,11)

El ameloblastoma metastatizante se define por su comportamiento clínico más que por su histología. El diagnóstico sólo puede hacerse después de la aparición de depósitos metastásicos. Normalmente hay un largo período latente antes de la metástasis, y algunos casos ocurren después de repetidas cirugías de intervención. La tasa de supervivencia general a 5 años es del 70%, pero la supervivencia depende del sitio de la metástasis y de la accesibilidad quirúrgica. (5)

### 1.3.3 Prevalencia

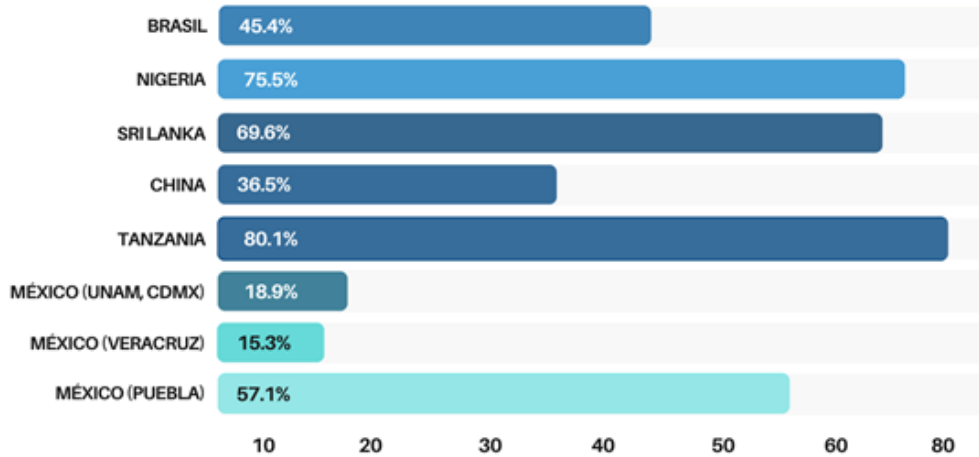
La incidencia global del ameloblastoma es de 0.5 casos por cada millón de personas al año. Representa aproximadamente el 1% de los tumores maxilares y el 10% de los tumores odontogénicos. (5,11,16)

La prevalencia de ameloblastoma a nivel mundial es muy diversa, el Departamento de Patología de la Universidad Federal de Rio Grande del Norte De Brasil reporta que el tumor odontogénico más frecuente fue el ameloblastoma con un 45.4%; en Nigeria el ameloblastoma fue el TO que mayormente se presenta (75.5%) ; un análisis en el Departamento de Patología Oral en la Facultad de Ciencias Odontológicas de la Universidad de Peradeniya, Sri Lanka mostró que el ameloblastoma fue el TO con mayor porcentaje (69.8%); en el Departamento de Patología de la Universidad de Pekín, China el ameloblastoma se presentó en un 36,52% solamente después del queratoquiste (38.73%); y un estudio en el Departamento de Cirugía y Patología Oral en la Universidad de Muhimbili, Tanzania (África) se registró al ameloblastoma como el TO más frecuente con un 80.1%. (17–21)

En México, en el Departamento de Patología Bucal de la Universidad Nacional Autónoma de México del año 2006 al 2016, el ameloblastoma ocupó el segundo lugar de frecuencia con un 18.98% siendo el odontoma el que mayormente se observó (60.65%). (22)

El Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz del año 2008 al 2017 reporta que el ameloblastoma tuvo una prevalencia del 15.38%. En el Departamento de Patología de la Facultad de Estomatología en Puebla el ameloblastoma fue el tumor odontogénico más encontrado con un 57.1%. (Gráfica 1) (4,23)

### FRECUENCIA DEL AMELOBLASTOMA A NIVEL MUNDIAL



Gráfica 1. Frecuencia del ameloblastoma a nivel mundial. (F.D)

#### 1.3.4 Aspectos moleculares y genéticos

Numerosos estudios han identificado posibles marcadores pronósticos y objetivos terapéuticos para el ameloblastoma. Numerosos informes detallan la expresión de proteínas de señalización celular en el ameloblastoma que probablemente median aspectos cruciales del crecimiento tumoral, específicamente la proliferación celular, motilidad y diferenciación.

Si bien la patogénesis molecular del ameloblastoma es de gran medida desconocida hay una creciente evidencia que sugiere que la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) desempeña un papel destacado. Varios estudios demostraron la activación de componentes de la vía MAPK en una línea celular de ameloblastoma en diversas circunstancias, incluida la estimulación con factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) y factores de crecimiento de fibroblastos 7 y 10. (24)

#### 1.3.5 Diagnóstico

Debido al lento crecimiento de estas lesiones frecuentemente hay un retraso en el diagnóstico por parte de los Cirujanos Dentistas, suelen

detectarse por hallazgo radiográfico o cuando el paciente presenta aumento de tamaño a nivel de maxilar o mandíbula. En la radiografía panorámica es dónde comúnmente llega a observarse, sin embargo la tomografía computarizada es la que permite evaluar el nivel de destrucción cortical, extensión ósea y de tejidos blandos, con ella se planea el abordaje quirúrgico (Fig. 14, 15). (25)



Figura 14. Radiografía panorámica de una mujer de 55 años con aumento de volumen en el lado derecho de la mandíbula, signos radiográficos compatibles con un ameloblastoma. (26)

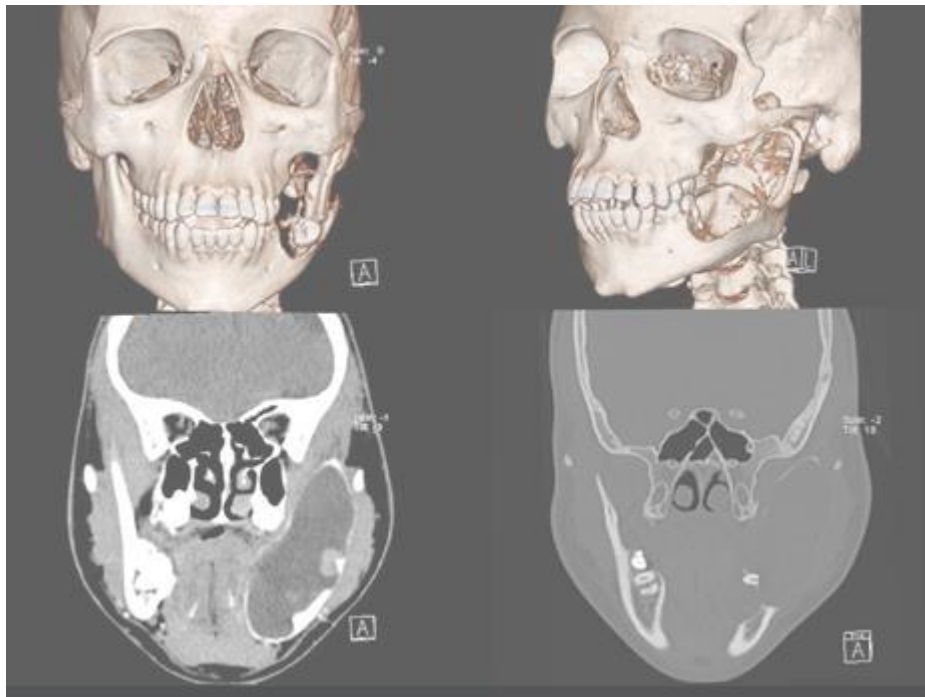


Figura 15. Tomografía computarizada de un hombre con ameloblastoma. (27)



La biopsia es el procedimiento que dará el diagnóstico definitivo y así tener el correcto plan de tratamiento.

### **1.3.6 Tratamiento**

La actitud terapéutica ante este tipo de neoplasia es compleja por su propensión característica a la recidiva, que surge de la posibilidad de dejar lesiones microscópicas periféricas y de la eventualidad de un origen pluricéntrico del tumor. La elección de un tratamiento está condicionada a una serie de características según la presentación clínico-patológica de la lesión, particularidades macroscópicas y microscópicas de la lesión, localización, tamaño, edad del paciente y la posibilidad de un seguimiento periódico a largo plazo.

Los factores a considerar en la decisión entre los distintos abordajes quirúrgicos son numerosos, entre ellos:

1. Agresividad de la lesión
2. Localización anatómica de la lesión
3. Proximidad a los dientes y las estructuras neurovasculares
4. Dimensiones del tumor

Los tratamientos quirúrgicos para el ameloblastoma son divididos en conservadores y radicales.

#### **1.3.6.1 Conservador**

El tratamiento conservador es la eliminación de la lesión con la mínima pérdida de estructuras, tiene de ventaja no requerir reconstrucción y la pérdida de hueso es mínima, se utiliza principalmente en pacientes pediátricos con ameloblastoma unicístico, pues si se emplea el método quirúrgico puede afectar el desarrollo maxilofacial. Incluye dos técnicas: (9)

- **Curetaje.** Raspado quirúrgico de las paredes delimitantes de la lesión.
- **Enucleación.** Remoción de la lesión íntegra.

La mayor y principal desventaja es que su tasa de recidiva va del 60 al 90%, por lo tanto no se recomienda en ameloblastoma multiquístico.

Se han empleado más tratamientos conservadores junto a la enucleación como la crioterapia, solución de Carnoy (utilizado para disminuir la recidiva pues degrada las células de la pared ósea, compuesto por etanol absoluto 60ml, ácido acético glacial 10ml, cloroformo 30ml y ácido fénico glacial 1ml) y electrofulguración (procedimiento que usa el calor de la corriente eléctrica para destruir tejido anormal) con buenos resultados aunque no igualan ni superan a los radicales. (25)

#### 1.3.6.2 Radical

El tratamiento radical es un procedimiento quirúrgico para extirpar completamente una lesión junto a las áreas de diseminación que la rodean. Se divide en tres procedimientos:

- **Resección en bloque.** Remoción quirúrgica de la lesión intacta con un margen de hueso periférico íntegro (1-1,5 cm). Mantiene la continuidad del margen mandibular posterior e inferior. La necesidad de incluir márgenes amplios es respalda en estudios que demostraron la presencia de células tumorales de 2 a 8 mm del borde de la lesión. (25)
- **Resección segmental.** Remoción quirúrgica de un segmento de mandíbula o maxilar sin preservar la continuidad del margen.

- **Hemirresección, hemimandibulectomía o hemimaxilarectomía.**  
Remoción quirúrgica de una mitad del maxilar o mandíbula (Fig. 16).

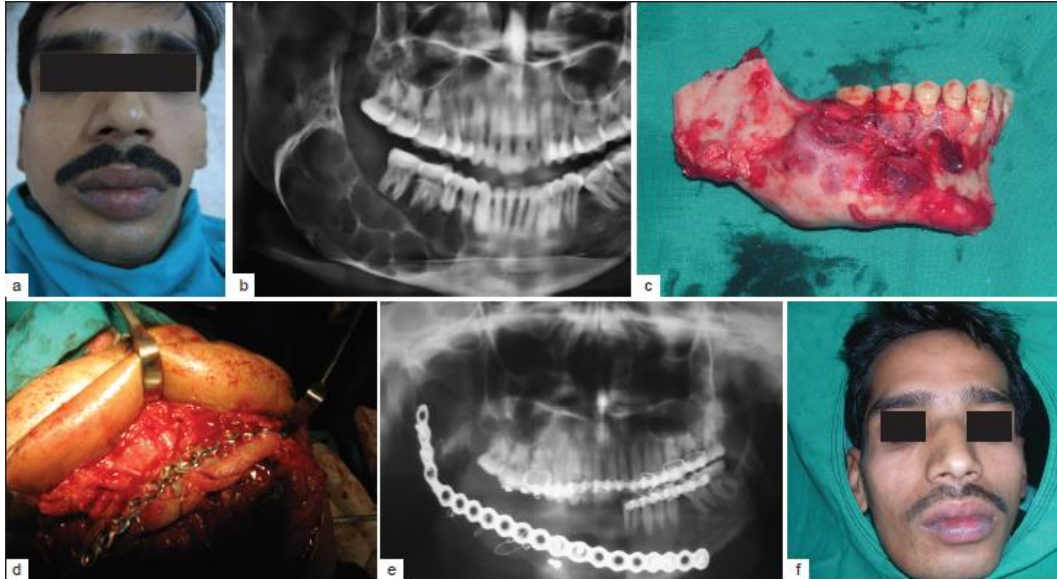


Figura 16. (a) Vista frontal preoperatoria del paciente, (b) radiotransparencia multilocular que involucra el cuerpo derecho el ángulo de la mandíbula, (c) parte resecada de la mandíbula que involucra 2 cm de hueso sano, (d) reconstrucción de la mandíbula con injerto de cresta ilíaca, (e) radiografía postoperatoria, (f) vista frontal postoperatoria. (28)

La literatura sugiere que el 50% de las recurrencias ocurren durante los primeros 5 años después de la cirugía primaria, y la tasa de recurrencia después de un enfoque radical como una resección segmentaria es del 4.6%. Las razones de la recurrencia después de un enfoque radical pueden ser multifactoriales, como tejidos blandos restantes o contaminación intraoperatoria. (29)

La recidiva en el ameloblastoma suele asociarse a un tratamiento quirúrgico conservador, siendo probable cuando vuelva a formarse, que presente características patológicas agresivas. La escisión completa del segmento de hueso afectado con margen y la reconstrucción mediante un injerto de hueso vascularizado, como el peroné libre compuesto, pueden proporcionar resultados funcionales óptimos y pueden reducir las posibilidades de que se produzcan nuevas recidivas. (30)

A pesar de que se realiza una reconstrucción con colgajo de peroné (es el que tiene mayor porcentaje de éxito) se presentan desventajas con este

tipo de tratamiento como la realización de dos cirugías amplias, deformación estética, impedimentos funcionales y alteraciones psicológicas después de la cirugía radical (Fig. 17). (31)

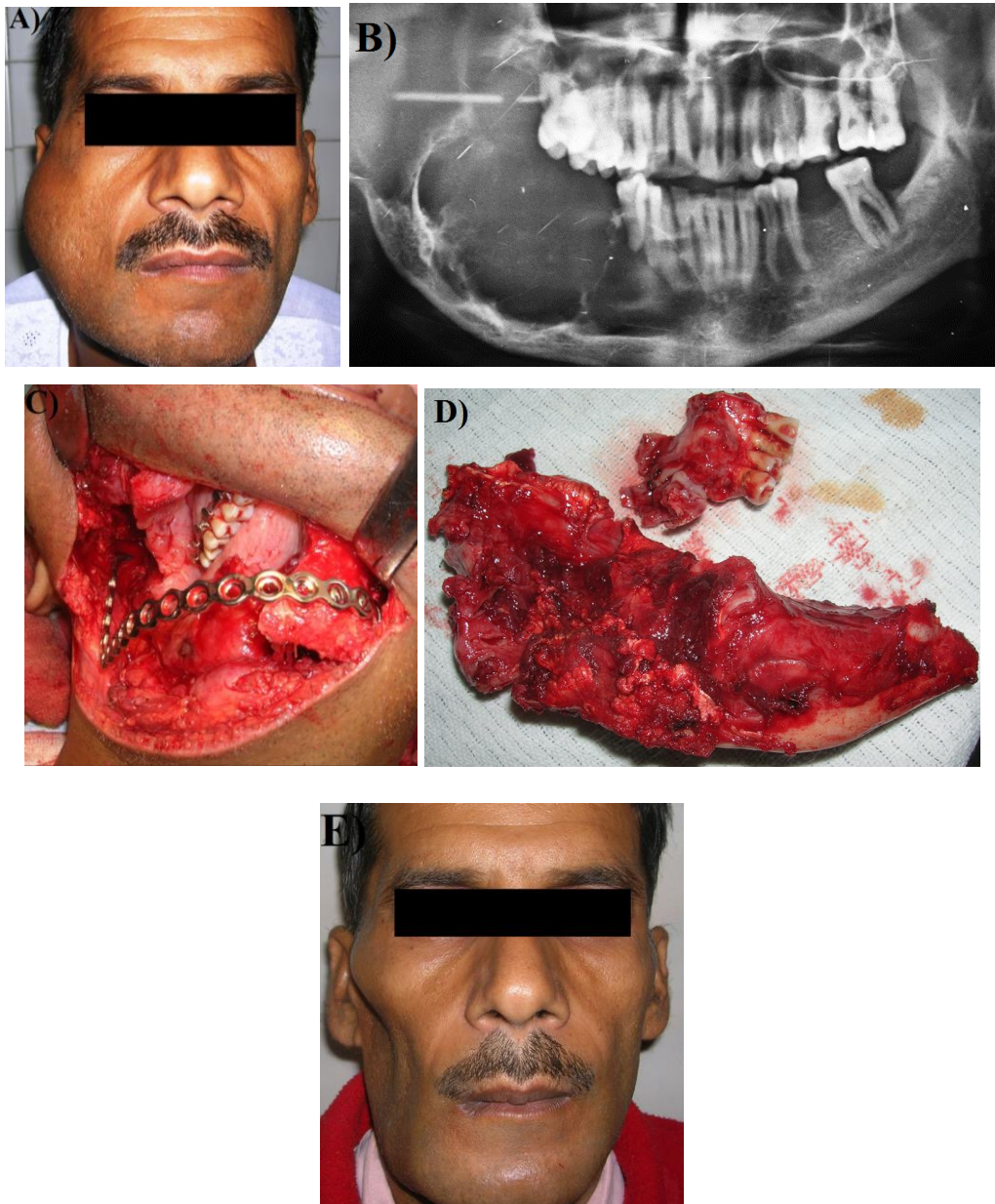


Figura 17. A) Paciente masculino de aparentemente 45 años con ameloblastoma mandibular derecho, B) radiografía panorámica preoperatoria que muestra destrucción ósea en el lado derecho de la mandíbula, C) hemimandibulectomía derecha, reconstrucción con placa de titanio sin injerto debido a invasión de tejidos blandos, D) muestra quirúrgica, E) fotografía clínica tres meses después del tratamiento radical. (32)

El tratamiento del ameloblastoma implica técnicas radicales quirúrgicas, pérdida de estructuras anatómicas, reconstrucciones complejas, deformidad facial y un seguimiento para garantizar el éxito de éste. Además los ameloblastomas mayores a 6 cm están asociados a una recurrencia temprana. La radioterapia ni la quimioterapia tienen pruebas de efectividad en los tumores. Por lo que encontrar una nueva terapia es fundamental para evitar extensas cirugías repetitivas para el tratamiento del ameloblastoma, la cual podría ser la terapia dirigida que actúa de manera selectiva sobre los genes específicos que originan los ameloblastomas.

#### **1.4 Señalización celular**

El gen es la unidad fundamental del ácido desoxirribonucleico (DNA). El DNA se encuentra en el núcleo de las células, formado por dos cadenas de nucleótidos unidas por puentes de hidrógeno entre las bases adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). Las cadenas tienen la forma de una estructura helicoidal doble que se compacta en los cromosomas. El DNA transporta la información hereditaria de la célula (Fig. 18). (33)

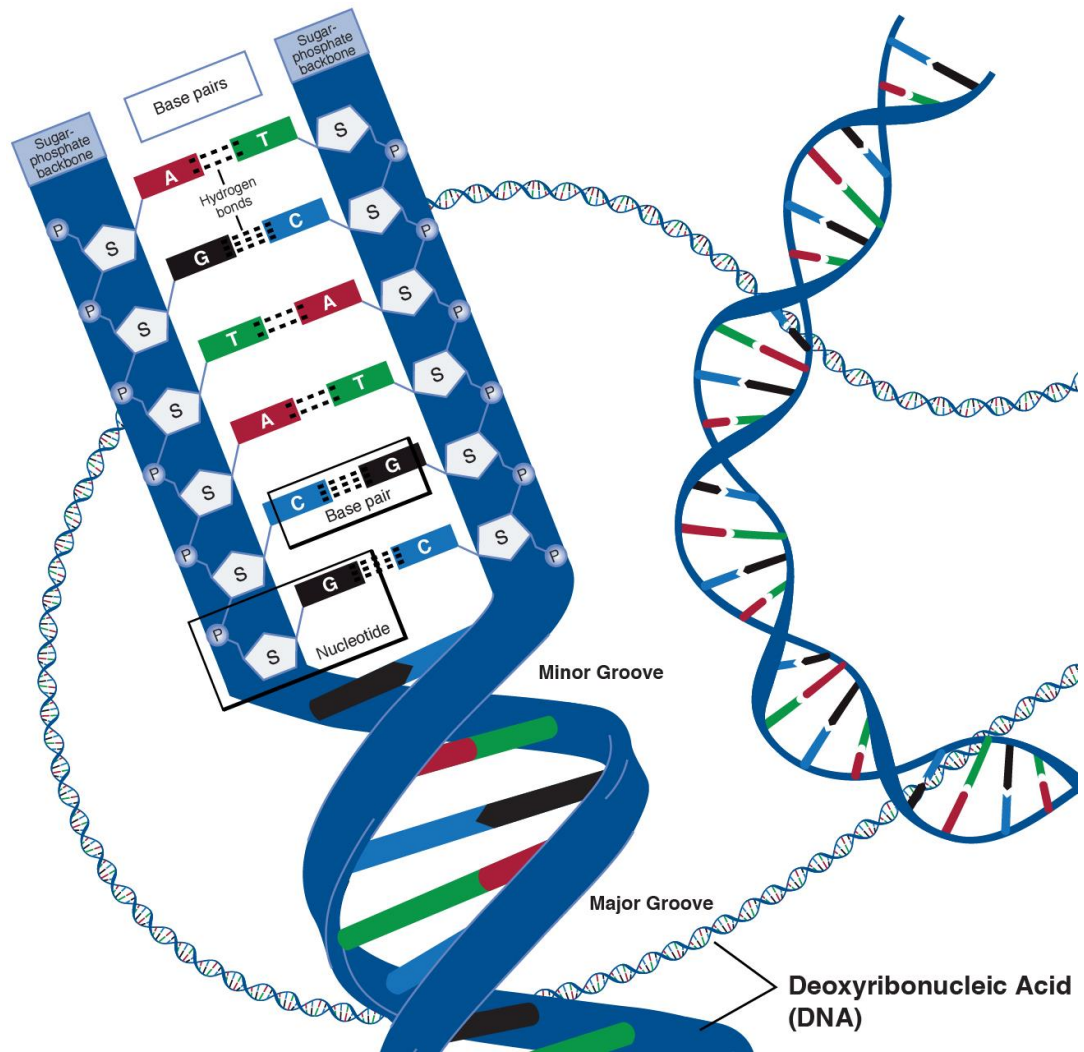


Figura 18. Estructura del DNA (34)

En las células el DNA se compacta en estructuras llamadas cromosomas, la función más importante de los cromosomas es transportar los genes. El gen es una secuencia de nucleótidos de DNA que contiene la información necesaria para la producción de una secuencia ordenada de aminoácidos para dar origen a las proteínas (Fig. 19).

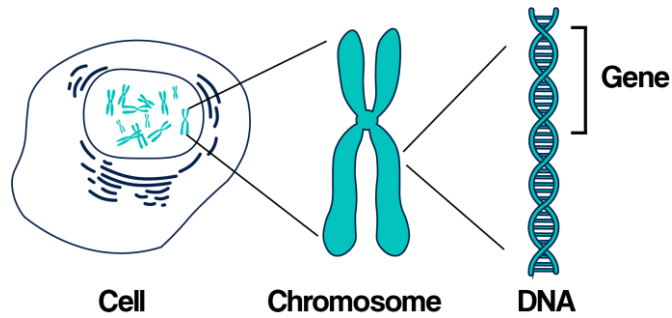


Figura 19. El DNA se compacta en cromosomas, éstos se encuentran en el núcleo de la célula (35)

Una mutación en el gen ocurre cuando la secuencia de bases en el DNA se altera de su secuencia original, puede afectar la estructura de la proteína y pasarse a las células hijas después de dividirse.

La señalización celular es una comunicación entre células en la cual la célula señalizadora produce un tipo especial de molécula señalizadora que es detectada por una célula diana. Las células diana tienen proteínas receptoras cuya función es reconocer y responder de forma específica a la molécula señalizadora.

Los receptores acoplados a enzimas (actúan como enzimas o se asocian con enzimas en el interior de la célula) son proteínas transmembrana que presentan sus dominios de unión al ligando de la superficie externa de la membrana. Regulan el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las células. La anormalidad de la señalización a través de estos receptores desempeña un papel importante en el desarrollo de las neoplasias. (36)

#### 1.4.1 Vía MAPK

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) desempeñan un papel crítico en la supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Los componentes de la vía MAPK son altamente conservados, forman parte de una gran cascada de fosforilación que incluye a las quinasas RAS, RAF, MEK y ERK. Esta organización proporciona niveles de flexibilidad y adaptabilidad, permitiendo a una amplia gama de quinasas responder al medio y tener el control de la función celular. Los miembros de la familia de

proteínas RAS, incluidos K-Ras, H-Ras, y N-Ras, esencialmente transmiten señales extracelulares a las células. Los ERK son activados por los MEK, que a su vez son activados por las isoformas Raf, incluidas A-raf, B-raf o C-raf (Fig. 20). (37)

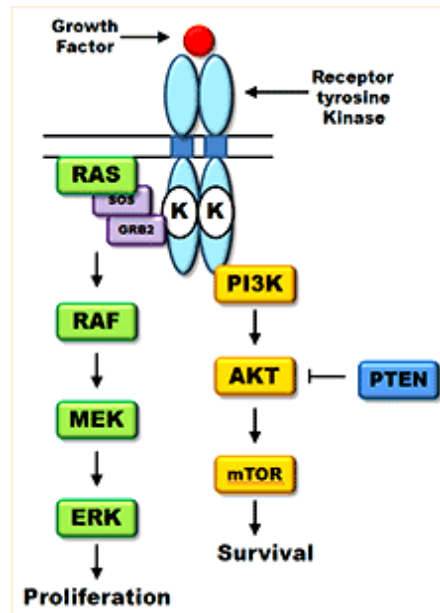


Figura 20. Esquema de la vía MAPK, los genes RAS han sido implicados en la patogénesis en varios tipos de neoplasias, la aparición de mutación en éste gen da como resultado una señal de proliferación permanente dentro de la célula. (38)

Las vías de señalización de MAPK presentan una serie de cascadas de fosforilación. Al recibir señales extracelulares como factores de crecimiento, hormonas y estímulos de estrés, las MAPK se activan por fosforilación en los residuos de treonina y tirosina, una vez activadas, las MAPK pueden alterar la actividad de los factores de transcripción diana y los correguladores transcripcionales por fosforilación, lo que resulta en cambios en la expresión de genes que median el crecimiento celular, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. A través de la trasducción de señales desde los estímulos extracelulares hacia las proteínas efectoras dentro de la célula, la vía MAPK desempeña un importante papel en casi cada proceso celular, por ello son blanco en las mutaciones oncogénicas humanas. (39)



Se consideran varias condiciones antes de la selección de una quinasa como un objetivo terapéutico contra el cual se desarrollan fármacos. La quinasa debe ser un gen causante del desarrollo y mantenimiento del tumor. Debe expresarse de manera diferencial en tejido tumoral contra no tumoral e identificable en tejidos cancerosos. (40)

## **1.5 BRAF V600E**

Numerosas vías de trasducción de señales están estrechamente asociadas con la aparición, el desarrollo y el pronóstico del ameloblastoma. La proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) es una proteína quinasa específica de serina-treonina que transduce señales intracelulares en fenómenos celulares críticos.

BRAF es una serina-treonina quinasa cuya función es activar la cascada de señales de MAPK, la mutación V600E resulta en la activación constitutiva de esta enzima y en la señalización de MEK y ERK, mejorando la proliferación celular, la supervivencia (inhibiendo la muerte celular programada) y la transformación neoplásica. (41)

Las mutaciones en los genes que pertenecen a la vía de MAPK están presentes en casi el 90% de todos los ameloblastomas, siendo BRAF V600E la mutación más común. Puede ocurrir como resultado de la sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en la posición número 600. (5,42,43)

La mutación BRAF-V600E también se encuentra en tumores malignos como el melanoma, el cáncer papilar de tiroides y el cáncer colorrectal. La mutación de BRAF-V600E da lugar a una sobreexpresión de la proteína BRAF, lo que provoca la activación de la cinasa regulada por señales extracelulares, que se encuentra más abajo en la vía, lo que da lugar a la activación de los factores de transcripción que conducen a la transformación maligna y al crecimiento de las células (Fig. 21, 22). (12)

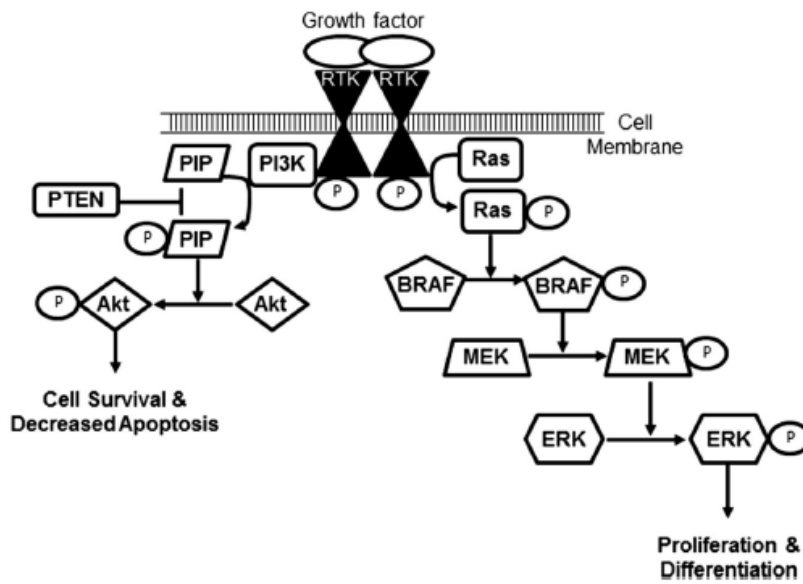


Figura 21. Las vías de señalización celular están desreguladas en el ameloblastoma. Numerosas vías de señalización celular se activan en el ameloblastoma y probablemente contribuyen a la progresión del tumor. Se observa una fuerte expresión de pAkt y PI3K en el ameloblastoma, y la expresión de PTEN disminuye, lo que indica una señalización aberrante a través de la vía Akt. Además, la mutación BRAF V600E se identifica en el ameloblastoma y esto resulta en BRAF constitutivamente activo, lo que lleva a la activación de la señalización de MEK/ERK en las células tumorales (P= forma fosforilada, RTK= receptor tirosina quinasa). (44)

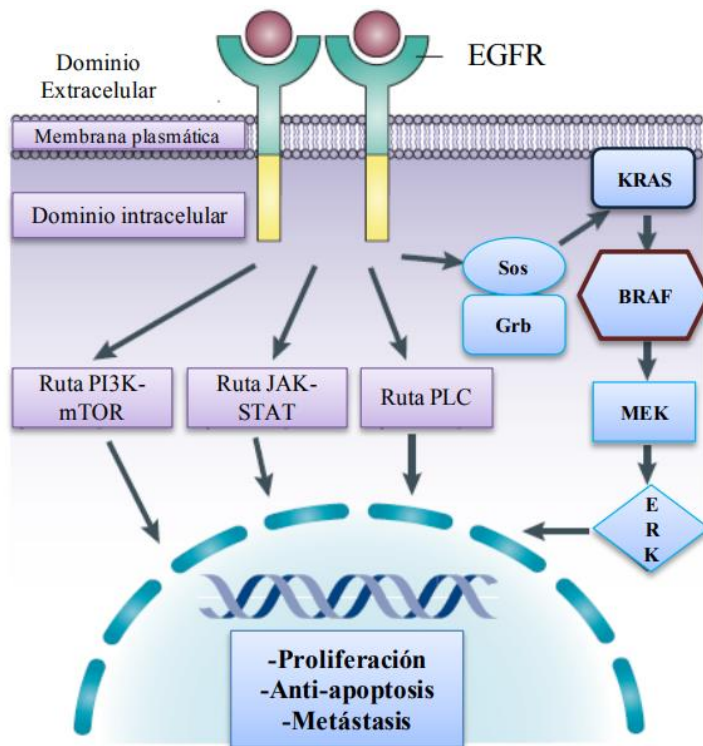


Figura 22. La sustitución V600E en la quinasa B-raf provoca que se active constantemente sin necesidad de una fosforilación previa, provocando proliferación, supervivencia y transformación maligna celular. (45)

Está demostrado que la vía MAPK se encuentra asociada a los ameloblastomas mandibulares, es importante mencionar algunos estudios.

Sweeney y Cols. en el año 2014 en Stanford, California hicieron una identificación de las mutaciones recurrentes en ameloblastomas utilizando bloques de parafina de 26 casos de los Departamentos de Patología de la Universidad de Stanford, la Clínica Cleveland, la Universidad de Ciencias y Salud de Oregon y la Universidad de Columbia Británica, se evaluó la expresión BRAF Val600Glu por inmunohistoquímica usando un anticuerpo específico y tinción cromogénica basada en peroxidasa, Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) y secuencia de Sanger.

En sus resultados encontraron a la mutación BRAF V600E en un **46%** de las lesiones, principalmente en ameloblastomas mandibulares y la mutación SMO (Leu412phe) en un 39% mayormente en maxilar. El perfil de mutación de los ameloblastomas se correlaciona con la posición anatómica (Fig. 23). (46)

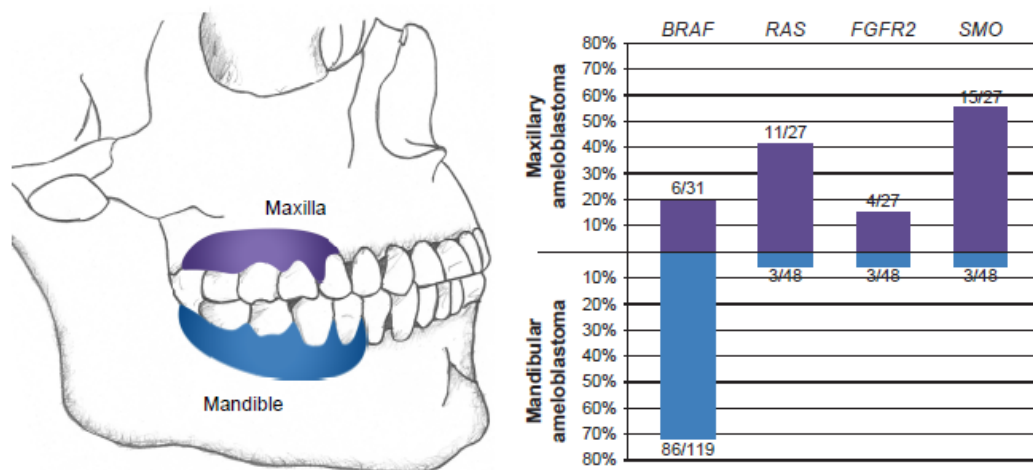
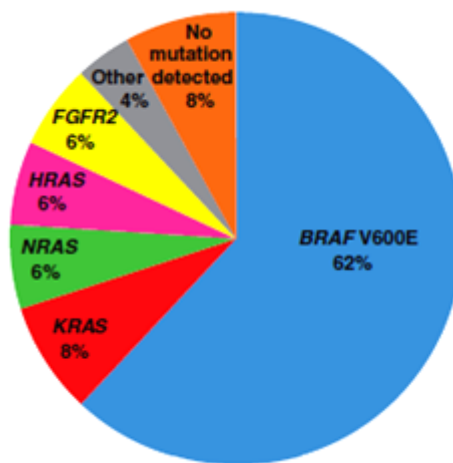


Figura 23. Relación entre la ubicación anatómica y la frecuencia de la mutación en el ameloblastoma según diversos estudios en los que se evaluaron mutaciones: BRAF, RAS, FGFR2 y SMO. Se indica el número de lesiones que presentaron la mutación/ el número total de muestra. (24)

Brown y Cols. en el año 2014 realizaron una investigación de la activación de las mutaciones en el ameloblastoma en el Departamento de Patología en la Universidad de Michigan, utilizando 84 muestras de ameloblastomas

y 40 tumores odontogénicos (diferentes al ameloblastoma). El DNA se extrajo de muestras no descalcificadas fijadas en formalina e incluidas en parafina usando el sistema de aislamiento de DNA Pinpoint Slide, PCR específico de alelo para BRAF V600E y se confirmaron con secuencia de Sanger.

Como resultados obtuvieron la identificación de la mutación BRAF V600E en 31 de 50 casos (**62%**) por técnicas moleculares y obtuvieron un 66% por inmunohistoquímica. En cuanto a la localización, se observó la mutación en el maxilar en un 9.7% y en la mandíbula en un 68.4%. No encontraron relación entre la mutación y el tamaño del tumor, confirmaron que la mutación es somática (ausencia de la mutación en el DNA de la línea germinal). Los 40 TO se evaluaron para la mutación BRAF usando PCR identificándolo en el fibrodentinoma ameloblástico y en fibromas ameloblásticos por lo que sugieren que los tumores ameloblásticos por lo que sugieren puede ser utilizada la presencia de la mutación como un posible marcador diagnóstico (Gráfica 2). (41)



Gráfica 2. Prevalencia de mutaciones en el ameloblastoma según el trabajo de Brown y Cols. Prevalencia de la mutación BRAF V600E comparado con otras (BRAF V600E, KRAS, NRAS, HRAS pertenecen a la vía MAPK). (41)

Kurppa y Cols. en el año 2014 identificaron una alta frecuencia en la mutación BRAF V600E en ameloblastomas, utilizaron 24 muestras de ameloblastomas convencionales congelados frescos de 1x1 mm

localizados únicamente en mandíbula, con un análisis de aislamiento de ARN y RT-PCR junto a la secuencia de Sanger en el Departamento de Bioquímica y Genética Médica en la Universidad de Turku, Finlandia. Encontraron la mutación BRAF V600E en un **63%** (15 de 24 muestras), no observaron asociación significativa con una etnia específica ni a género o edad, histología tumoral o recurrencia (Fig. 24). (47)

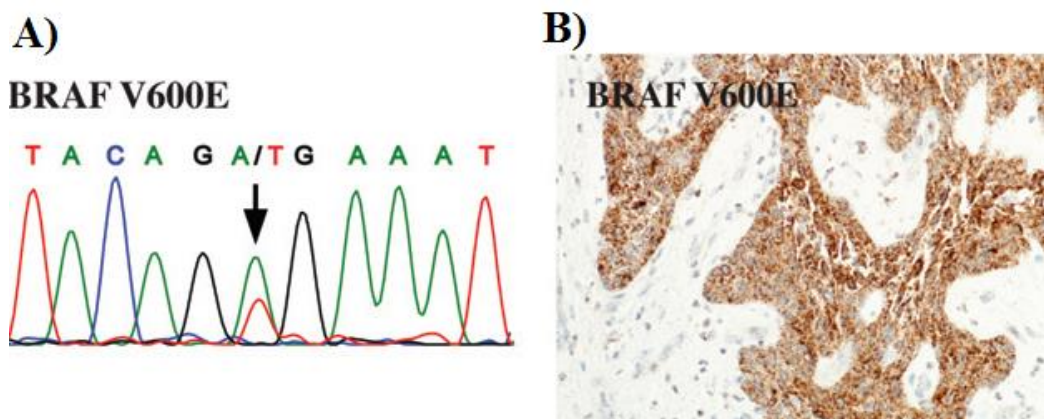


Figura 24. Análisis de la mutación BRAF V600E en muestras de ameloblastomas realizado por Kurppa y Cols. A) La flecha indica el nucleótido mutado responsable de la sustitución del V600E. B) Inmunohistoquímica para secciones tumorales utilizando el anticuerpo específico del V600E de BRAF. (47)

Brunner y Cols. en el año 2015 en Suiza realizaron una investigación con 19 muestras de ameloblastomas cuyas variantes eran multiquísticas (64.2%), mural (21.4%) e intraluminal (14.2%); localizados en mandíbula principalmente (89%) y en maxilar (11%), además la edad media de los pacientes donde tomaron las muestras fue de 39.5 años. Se llevó a cabo en el Instituto de Patología, Hospital Universitario de Basilea, Suiza, en donde a parte de las muestras de ameloblastoma también utilizaron 18 muestras de fibro-odontomas ameloblásticos, 5 muestras de fibroma ameloblástico, 4 muestras de carcinoma ameloblástico, 12 muestras de tumor odontogénico quístico calcificante, 4 de carcinoma intraóseo, 1 de tumor odontogénico queratoquístico y 22 quistes dentígeros.

Utilizando PCR obtuvieron como resultado que la mutación de BRAF pV600E se encontró en 14 de 19 muestras del ameloblastoma siendo el **73.7%**. En 2 de 5 muestras del fibroma ameloblástico (40%) y en 1 de 4 del

carcinoma ameloblástico (25%); la mutación fue ausente en las muestras de tumor odontogénico quístico calcificante, carcinoma intraóseo, tumor odontogénico queratoquístico y en el quiste dentífero.

Concluyen que la activación de la vía MAPK a través de BRAF puede ser crucial en la patogénesis de los tumores odontogénicos con un componente ameloblástico, también al estar ausente la mutación en los componentes estromales puede decir que al parecer se produce solamente en el epitelio por lo que las células epiteliales se tienen que seleccionar cuando se realiza la secuencia de Sanger para evitar falsos negativos. Y ellos concuerdan con Brown en que la presencia de la mutación en tumores odontogénicos puede ser útil como herramienta diagnóstica de rutina. (48)

Soltani y Cols. en el Departamento de Patología Oral y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad de Ciencias Médicas de Isfahan, Irán en el año 2017 realizaron un estudio genético con 23 pacientes diagnosticados con ameloblastoma multiquístico, al realizar PCR solo 19 muestras aportaron resultados para su análisis, los 19 tejidos estaban fijados con formalina, embebidos en parafina. Se extrajo su DNA seguido por PCR de los exones 10 y 15 del gen BRAF, los resultados se analizaron mediante la prueba T, Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Como resultados obtuvieron que 12 de las 19 muestras tenían la mutación pV600E siendo el **63%**, la edad media de los pacientes que presentaron la mutación era de 43.6 años, mientras que la edad media de los pacientes que no la presentaron era de 38.6 años. No encontraron diferencia significativa entre el tipo del tumor ni localización de éste. E identificaron 3 variantes diferentes a la mutación pV600E siendo G606E, L584P y V590G (solo en ameloblastomas foliculares) además de ser novedosos los últimos dos. (49)

Gültekin y Cols. en el año 2018 utilizaron bloques de parafina de 76 pacientes que se diagnosticaron con ameloblastoma entre el año 2001 al 2015, tomados del Instituto de Patología en el Hospital Universitario de

Colonia, Alemania (26 muestras); del Departamento de Patología, Hospital Universitario Rouen, Francia (9 muestras) y en el Departamento de Patología Oral, Universidad de Gazi Ankara, Turquía (41 muestras). La edad media de los pacientes cuando se les realizó el diagnóstico fue de 48.4 años (rango de 9 a 92 años), fueron 48 hombres y 28 mujeres.

Dentro de las 76 muestras se encontraron las variantes multiquistico (51 muestras), periférico (6 muestras), uniuquistico (19 muestras, entre las cuales eran 6 luminares, 1 intraluminal y 12 mural). 55 casos eran en mandíbula (72.4%), 21 en maxilar (27.6%).

Las muestras fueron fijadas con formalina e incluidas en parafina, se cortaron 6 secciones de 10µm, se desparafinó, se aisló el DNA y se utilizó PCR. 14 casos (18.4%) no se tomaron en el análisis debido a un fallo por degradación masiva del DNA por lo que se analizaron 62 casos.

Como resultado obtuvieron mutaciones en 57 de los 62 casos de los ameloblastomas (92%) de los cuales la mutación BRAF V600E se encontró en 34 casos siendo el **60%** y la mutación SMO en 8 casos (14%).

La mutación BRAF se encontró en una edad media más temprana (42 años) en comparación con SMO (67 años), la proporción hombre: mujer fue más alta en la mutación SMO (7:1) en comparación con la mutación BRAF (1.6:1). BRAF fue mayormente encontrado en mandíbula (97.1%) y la mutación SMO se encontró principalmente en el maxilar (75%).

La mutación BRAFV600E fue más frecuente en pacientes turcos (67,6%) que en alemanes y franceses (32,4%). Al contrario, los casos con mutaciones múltiples se encontró más en Alemania y Francia (75%) en comparación con Turquía (25%), en SMO no hubo diferencia geográfica.

La expansión cortical era prominente en ameloblastomas con la mutación BRAF o mutaciones múltiples mientras que los tumores con la mutación SMO no reveló expansión cortical.

Los autores sugieren que los tumores con mutaciones BRAF son excelentes candidatos para el tratamiento neoadyuvante con inhibidores de BRAF. (50)

Do Canto y Cols. en el año 2018 realizaron un análisis en el Servicio de Patología Quirúrgica del Departamento de Estomatología y de la Unidad de Cirugía Oral Maxilofacial del Hospital Erasto Gaertner, Brasil. Utilizaron 84 muestras en bloques de parafina, el 86.9% eran multiquísticos y el 13.1% eran unikuísticos. Se encontraban en mandíbula solamente y la edad promedio era de 25.5 años. Con el Kit Evison Dual Link System realizaron una reacción inmunohistoquímica.

Dentro de sus resultados hallaron un ligero predominio en el género masculino con un 52,38%, la parte posterior de la mandíbula fue más afectada siendo el 91,67%. La mutación BRAF-V600E se encontró en un **78,57%** de los casos, además, encontraron que puede ocurrir independientemente del tipo histológico del tumor, la edad, el género, el aspecto radiográfico y el estado del tumor. (43)

Oh Kyu-Young y Cols. en el año 2018 analizaron 30 muestras de ameloblastomas del Departamento de Patología Oral de la Universidad de Seúl, Corea, de los cuales 27 eran multiquísticos y 3 unikuísticos fijados con formalina y embebidos en parafina. Aislaron el DNA y utilizaron PCR junto a la secuencia de Sanger, además de inmunohistoquímica.

La mutación de BRAF V600E se encontró con una frecuencia de **90%** y la mutación no se asoció con factores clínico-patológicos como la edad, la localización del tumor y la recurrencia. La alta frecuencia de la mutación a comparación de otras regiones geográficas puede deberse a que las características raciales y genéticas pueden influir. Los inhibidores de BRAF y los inhibidores de MEK se han desarrollado e investigado para evaluar los efectos inhibitorios en el cáncer que alberga mutación de BRAF V600E como el melanoma y de la misma manera se probaría con el ameloblastoma. (51)

Seki-Soda y Cols. en el 2019 realizaron un estudio inmunohistoquímico y genético en 21 muestras en parafina, 11 muestras extraídas de las cuales 25 no eran descalcificadas y 7 descalcificadas, de 32 pacientes del



Departamento de Patología Diagnóstica, Universidad de Gunma, Japón. El 97% se localizaba en la mandíbula, además de ser mayormente variante multiquística con 26 casos de 32 (81.3%), 5 de unikuísticos (15.6%) y 1 periférico (3.1%). La edad media de los pacientes era de 50 años (rango de 13 a 84 años). Analizaron las muestras obteniendo como resultado que el **69%** (22 de 32 casos) presentaba la mutación BRAF con inmunohistoquímica, y por PCR mostró un 76%.

Todos los casos donde encontraron la mutación BRAF fueron en la mandíbula mientras que la mutación SMO se observó en el maxilar. También, no encontraron asociación significativa entre la mutación BRAF y factores clínico-patológicos, excepto la reincidencia. (42)

Zhang y Cols. en el año 2019 realizaron una comparación entre el queratoquiste y el ameloblastoma, buscando la mutación BRAF V600E en ambos. Tomaron 17 muestras de ameloblastoma y 35 muestras de queratoquiste en parafina fijadas con formalina, se usó PCR. Se llevó a cabo en el Departamento de Salud de la Universidad de Pekín, China.

La edad media de los pacientes con ameloblastoma fue de 29.2 años (rango de 8 a 45 años), la proporción hombre:mujer fue de 7:10 y fue el 100% en mandíbula. La edad media de los pacientes con queratoquiste fue de 35,8 años, principalmente en mandíbula. En los resultados obtenidos fue que ninguna de las muestras de queratoquiste albergaba la mutación BRAF V600E y fue detectado en el **82,4%** de los casos de ameloblastoma. (52)

Kelpe y Cols. en el año 2019 valoraron la expresión de la mutación BRAF V600E en ameloblastomas, tomaron 36 muestras fijado en formalina e incluido en parafina de pacientes tratados en el Hospital Universitario de Helsinki, Finlandia entre los años 1983 al 2016. El 80.6% se presentaron en la mandíbula y el 19.4% en maxilar, 75% eran variante multiquístico, 19.5% unikuístico y 5.5% periférico. La edad media de los pacientes masculinos era de 55.9 años (rango de 13 a 83 años) y de los pacientes

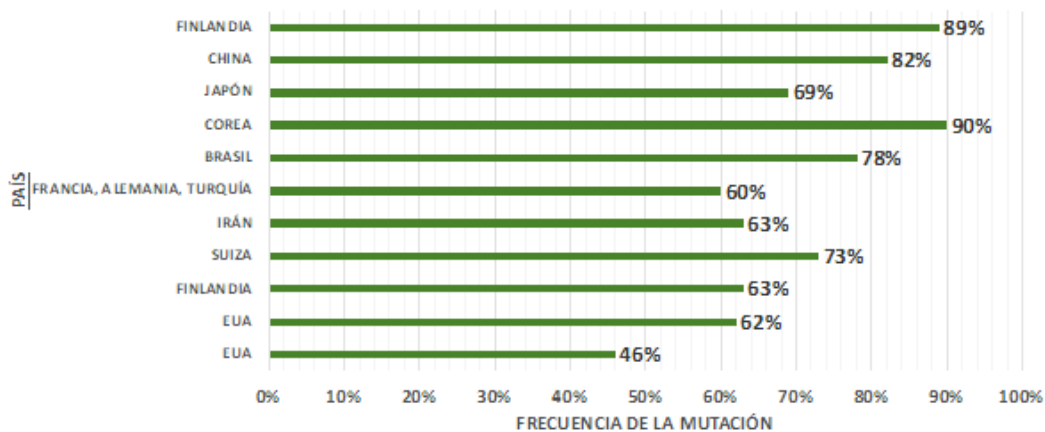
femeninos de 45.8 años (rango de 18 a 71 años). El tejido se sometió a inmunohistoquímica, obteniendo como resultado tumores en la mandíbula positivos a BRAF en un **89.7%**, la edad media de los pacientes positivos a BRAF fue de 46,8 años, y los negativos a BRAF fue de 65,2 años. En ameloblastomas multiquísticos la positividad de BRAF se produjo 2 veces a menudo que la negatividad. Los tumores que presentaron BRAF positivo mostraron más variaciones de crecimiento. Encontraron relación entre la edad y la positividad a BRAF siendo que aparece a temprana edad. (53)

Las características de los estudios discutidos en esta revisión se presentan en la Tabla 1, Gráfica 3.

TABLA 1. BREVE DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS RECIENTES SOBRE LA MUTACIÓN BRAFV600E EN AMELOBLASTOMAS. (F.D)							
AUTOR	AÑO	PAÍS	TAMAÑO DE MUESTRA	% MUTACIÓN BRAF V600E	EDAD (AÑOS) MEDIA RANGO	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	
						MANDÍBULA	MAXILAR
Sweeney	2014	EUA	26	46%	NM	54 %	46 %
Brown	2014	EUA	84	62%	41.3 8 – 84	NM	NM
Kurppa	2014	Finlandia	24	63%	45.7 14 – 84	100 %	0
Brunner	2015	Suiza	19	73.7%	39.5 13 – 88	89 %	11 %
Soltani	2017	Irán	19	63%	43 16 - 87	NM	NM
Gültekin	2018	Francia, Alemania y Turquía	62	60%	48.4 9 - 92	72.4 %	27.6%
Do Canto	2018	Brasil	84	78.5%	25.5 NM	100 %	0
Oh	2018	Corea	30	90%	38 11 - 70	93.3 %	6.7 %
Seki-Soda	2019	Japón	32	69%	50 13 - 84	97 %	3 %
Zhang	2019	China	17	82.4%	29.2 8 – 45	100 %	0
Kelpe	2019	Finlandia	36	89.7%	55.9 ♂ 13 – 83  45.8 ♀ 18 – 71	80.6 %	19.4 %

ABREVIATURAS: NM – NO MENCIONADO

**GRÁFICA 3. FRECUENCIA DE LA MUTACION BRAF V600E EN DIVERSAS POBLACIONES**



Gráfica 3. Comparativo del porcentaje de la mutación de BRAF V600E obtenido en los estudios de diferentes autores. (F.D)

El descubrimiento de la mutación BRAF en una gran mayoría de ameloblastomas ha implicado la desregulación de la señalización de la vía MAPK como un paso crítico en la patogénesis de este tumor, dando nuevas opciones de terapias.

## 1.6 Terapia dirigida

El descubrimiento de genes supresores de tumores logró que la ciencia se enfoque en el análisis de los mecanismos moleculares que conducen al cáncer y con ello nuevas terapias que utilicen estos mecanismos para como dianas terapéuticas.

La American Society of Clinical Oncology define a la terapia dirigida como un tratamiento contra el cáncer que utiliza fármaco, diferente a la quimioterapia tradicional. La terapia dirigida es un tratamiento que actúa de manera selectiva sobre los genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del mismo. Estos genes y proteínas se encuentran en células cancerosas o en células relacionadas con el crecimiento del cáncer y producen cambios específicos en las células, el objetivo de la terapia dirigida es desarrollar

fármacos que se dirijan a esos cambios. Los fármacos pueden tener los siguientes objetivos:

- Bloquear o desactivar las señales que indican a las células cancerosas que crezcan y se dividan.
- Impedir que las células vivan más tiempo de lo normal.
- Apoptosis de las células cancerosas.

Existen dos tipos de terapia dirigida:

1. Anticuerpos monoclonales. Los fármacos denominados “anticuerpos monoclonales” bloquean un blanco específico en la parte exterior de las células cancerosas y/o el blanco podría encontrarse en la zona que circunda el cáncer.
2. Fármacos de molécula pequeña. Los fármacos llamados “fármacos de moléculas pequeñas pueden bloquear el proceso que ayuda a las células cancerosas a multiplicarse y diseminarse. En general, estos fármacos se toman en forma de comprimidos.

Estudios demuestran que no todos los tumores tienen los mismos blancos. Por lo tanto, el mismo tratamiento dirigido no funcionará de igual forma para cualquier persona. Por ejemplo, el gen KRAS controla el crecimiento y la diseminación de un tumor. Aproximadamente el 40% de los casos de cáncer colorrectal tienen la mutación de este gen. Cuando esto sucede, las terapias dirigidas de Cetuximab (Erbix) y Panitumumab (Vectibix) no son eficaces. Si alguien padece de cáncer colorrectal, debe someterse a un análisis para detectar la presencia de la mutación del gen KRAS. Esto ayudaría al médico a brindarle el tratamiento más eficaz con menores efectos secundarios innecesarios.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. ha aprobado las terapias dirigidas para diferentes tipos de cáncer: cáncer de mama, colorrectal, melanoma. (54)

El receptor EGFR se ha descrito expresado o sobreexpresado en un gran número de tumores, hasta en un 90% de los carcinomas escamosos de

cabeza y cuello, en un 70% de los adenocarcinomas colorectales, en un 65% de los carcinomas no microcíticos de pulmón, en 60% de los carcinomas de ovario o en el 40% de los tumores malignos de mama, relacionándose en todos ellos con un mal pronóstico, presencia de estadios avanzados de la enfermedad, presencia de mayor número de metástasis ganglionares, negatividad a receptores hormonales o tasa de recidivas más alta. Se han diseñado y se están ensayando en diferentes fases de estadio drogas específicas dirigidas contra este receptor. Estas drogas incluyen tanto anticuerpos monoclonales específicos, como C225 (Cetuximab o Erbitux), o como EMD72000 (Matuzumab), o bien moléculas de tamaño pequeño, capaces de atravesar la membrana citoplasmática y con capacidad inhibitoria de la función tirosin-kinasa del receptor, como ZD1839 (Iressa o Gefitinib) EKB569, OSI774 (Tarceva o Erlotinib), o AEE788.

Dabrafenib (Tafinlar) y Vemurafenib (Zelboraf) son terapias dirigidas aprobadas por la FDA para personas con melanoma en estadio IV y estadio III que no se pueden extirpar quirúrgicamente. Estos medicamentos, tomados como una píldora, se usan específicamente cuando los tumores de melanoma tienen una mutación V600E o V600K en el gen BRAF. En ensayos clínicos demostraron que los fármacos redujeron el tamaño de los tumores.

El uso de los inhibidores de BRAF para la terapia dirigida para el tratamiento del ameloblastoma podría llevar a un establecimiento de una alternativa en comparación con el tratamiento radical. (43)

Los pacientes que muestran una mutación BRAF V600E pueden ser elegibles para una terapia de objetivo utilizando una combinación de Dabrafenib (inhibidor de B-RAF) y Trametinib (inhibidor de MEK). Los informes de casos han mostrado excelentes respuestas a este tratamiento incluso después de la formación de metástasis en el ameloblastoma maligno. Aunque todavía no se ha confirmado en estudios más amplios, puede ser una opción de tratamiento para el futuro que podría evitar la cirugía radical y, por lo tanto, reducir la morbilidad asociada al tratamiento en los pacientes con ameloblastomas. (12)

### 1.6.1 Fármacos

Los fármacos empleados en la terapia dirigida para el tratamiento del ameloblastoma son:

- Vemurafenib: Se une selectivamente al sitio de unión a ATP de la quinasa BRAF V600E e inhibe su actividad. Esto disminuye la señalización de MAPK en las células tumorales que expresan quinasa BRAF V600E y reduce la proliferación de células tumorales. Vemurafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico portador de la mutación BRAF V600E. Se administra por vía oral, por lo tanto, puede inducir una variedad de efectos secundarios similares a otros agentes quimioterapéuticos. Actualmente, solo hay datos preliminares sobre el uso de Vemurafenib para otros tipos de cáncer como leucemia de células pilosas, pulmón y tiroides. Sin embargo, dada la presencia de la mutación BRAF V600E en el ameloblastoma, Vemurafenib podría ser de valor terapéutico en el tratamiento de tumores invasivos (Fig. 25).

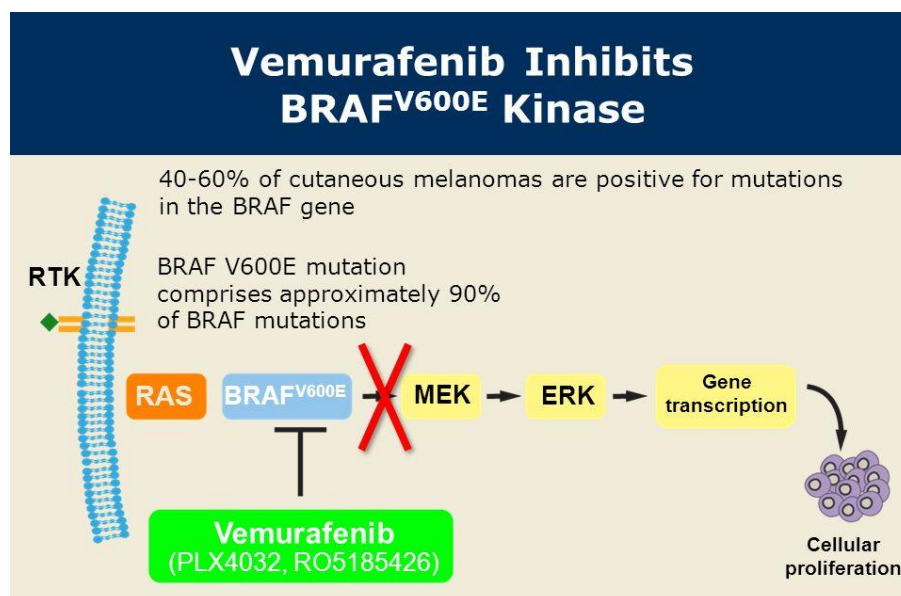


Figura 25. Esquema de la acción del fármaco Vemurafenib en el melanoma, inhibiendo la quinasa BRAF V600E. (55)

- Dabrafenib: Es un inhibidor de quinasas RAF, su nombre comercial es tafinlar. Indicado para el tratamiento del melanoma y del cáncer de pulmón,
- Trametinib: Mekinist es su nombre comercial, es un fármaco inhibidor de MEK con actividad anticancerígena que inhibe MEK1 y MEK2. Tuvo buenos resultados para el melanoma metastásico que portaba la mutación BRAF V600E en un ensayo clínico de fase III. Está aprobado para usarse solo o con Dabrafenib para tratar cáncer anaplásico de tiroides, melanoma y el cáncer de pulmón.

Los efectos secundarios más comunes de la combinación de los dos fármacos son fiebre, cansancio y náuseas. (56)

### **1.6.2 Aplicaciones clínicas**

Los estudios sobre terapias dirigidas a MAPK en ameloblastomas han producido avances considerables a través de esfuerzos continuos.

Kaye y Cols. en el año 2014 en el Centro de Cáncer de la Universidad de Florida reportan un hombre afroamericano de 40 años de edad diagnosticado hace 30 años en otro hospital con ameloblastoma en la mandíbula izquierda. A pesar de una resección quirúrgica amplia inicial y reconstrucción de la mandíbula, requirió tres resecciones posteriores por la recurrencia de la lesión, incluida la extirpación de una masa tumoral de 7.5 x 5.5 cm hace 13 años y la resección de otras masas tumorales recurrentes de 8.0 y 7.0 cm hace nueve años. Hace siete años, recibió radioterapia de campo, estuvo sano durante los siguientes seis años hasta que el tumor volvió a crecer gradualmente en el cuello y en la región de su reconstrucción de la mandíbula. La tomografía computarizada mostró nódulos pulmonares subcentimétricos y una masa de tejido blando que obstruye el bronquio derecho, así como una metástasis hilar contralateral.

Se obtuvo un perfil de genes detectando la mutación BRAF V600E. Debido a la supervivencia general es deficiente sin un régimen de quimioterapia establecido para el ameloblastoma metastásico, el paciente decide optar por la terapia dirigida.

GlaxoSmithKline aprobó la solicitud para obtener los medicamentos orales siendo Dabrafenib a 150 mg dos veces al día y Trametinib a 2 mg una vez al día bajo su programa de uso compasivo.

A los cuatro días de comenzar con la terapia oral de doble objetivo, el paciente notó una reducción subjetiva y luego visible en el volumen del tumor en su cara, cavidad bucal y cuello bilateral. Esto se asoció con una mejora estética de su rostro y la resolución de su dolor facial. A las dos semanas de tratamiento, observó un aumento en el nivel de energía y una mejor calidad de vida subjetiva.

Las tomografías computarizadas realizadas 20 semanas después de comenzar el tratamiento mostraron una respuesta tumoral persistente en todos los sitios de enfermedad previa. No ha experimentado toxicidad aparente hasta la fecha de publicación del estudio con el tratamiento (Fig. 26). (57)



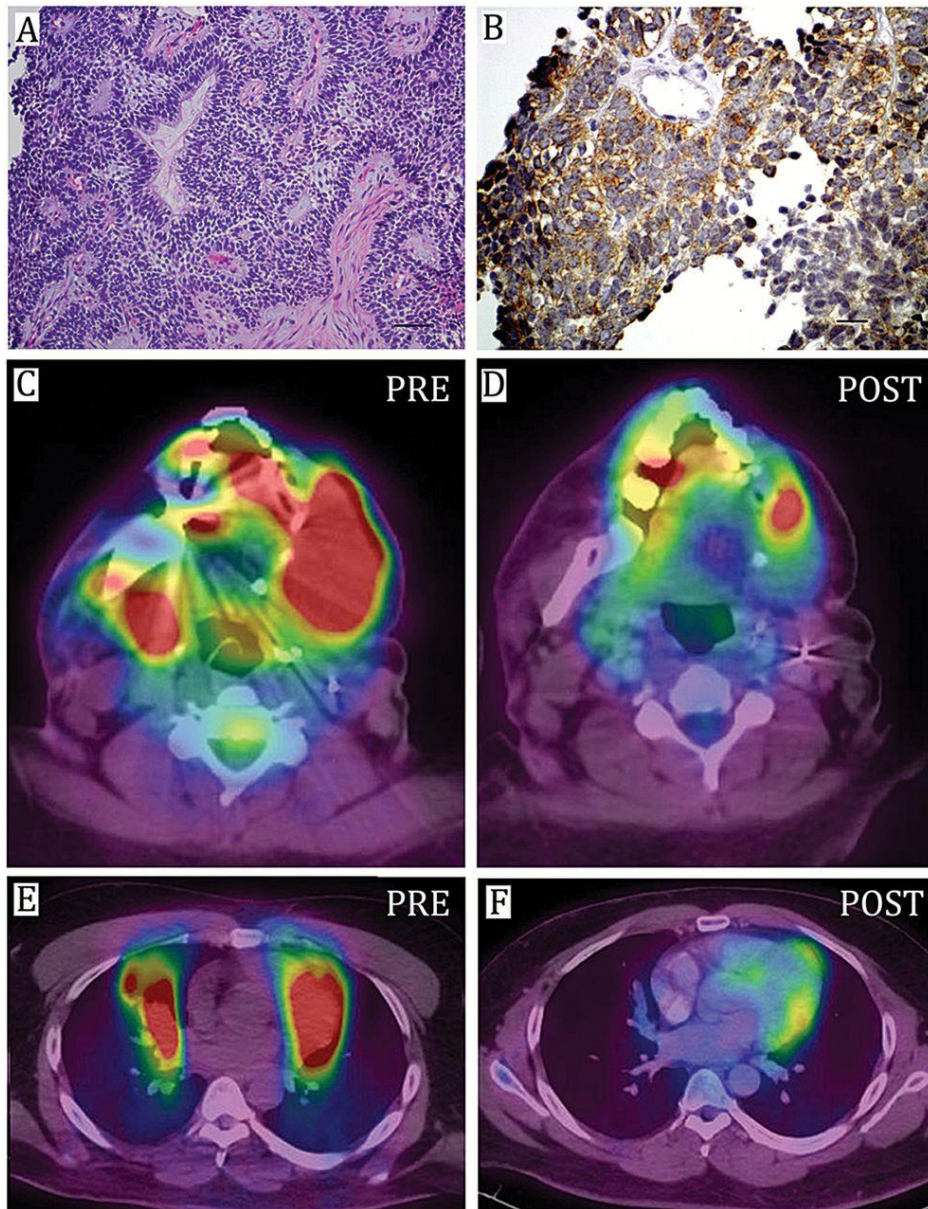


Figura 26. Tratamiento dual en un paciente con ameloblastoma en estadio IV. **A)** Biopsia previa al tratamiento de la masa pulmonar derecha (tinción H&E y la barra de escala en la esquina inferior derecha representa 100  $\mu$ M). **B)** Tinción citoplasmática inmunohistoquímica confirmatoria para BRAF V600E en biopsia pulmonar (la barra de escala en la esquina inferior derecha representa 50  $\mu$ M). **C, D)** Imágenes de tomografía computarizada antes del tratamiento y ocho semanas después de tumores en mandíbula izquierda. **E, F)** Tumores pulmonares bilaterales que muestra una reducción en la masa tumoral. (57)

Tan y Cols. en el año 2016 en Stanford, E.U. presentaron un caso de un hombre de 85 años de edad con diagnóstico de ameloblastoma mandibular de tipo folicular plexiforme, se sometió a enucleación con injerto óseo. Una radiografía de seguimiento 4 meses después indicó un nuevo crecimiento

en la mandíbula pero el paciente eligió mantenerse en observación. Durante un año el paciente se mostraba clínicamente estable. El paciente regresó después de enterarse de nuevos tratamientos para el ameloblastoma.

En una tomografía computarizada se observó un tumor de 4,5 cm en el ángulo izquierdo de la mandíbula (Fig. 27 A), el paciente consintió que su muestra original de ameloblastoma fuera analizada para detectar mutaciones BRAF, siendo positiva la mutación la mutación V600E por lo cual el paciente decide someterse a la terapia con inhibidor de BRAF.

Se inició un régimen de tratamiento de Dabrafenib 150 mg por vía oral cada 12 horas. Durante el curso de la terapia, el paciente desarrolló poca energía, notó lesiones cutáneas prominentes en forma de placa (se sospecha de queratosis actínicas) en su cara, espalda y cuero cabelludo, mencionó que su voz se estaba volviendo más gruesa. Después de 73 días de tratamiento, el paciente decidió suspender el tratamiento de Dabrafenib. En ese momento, notó un aumento en la sensibilidad y aumento de volumen en la mandíbula izquierda. Las imágenes de la tomografía de seguimiento dos días después del fin de su régimen indicaron que el tamaño del tumor no había cambiado y que había aire presente dentro de la lesión (Fig. 27 B). Un mes y medio después, el paciente se sometió a una resección del tumor en la mandíbula con colocación de placa de titanio e injerto de piel del pectoral mayor (Fig. 27 C).

El análisis anatomopatológico de la muestra de resección indicó una lesión quística de 5.5 x 3.5 x 3.2 cm con nódulos firmes subcéntricos dispersos a lo largo de la pared del quiste (Fig. 27 D y E). (58)

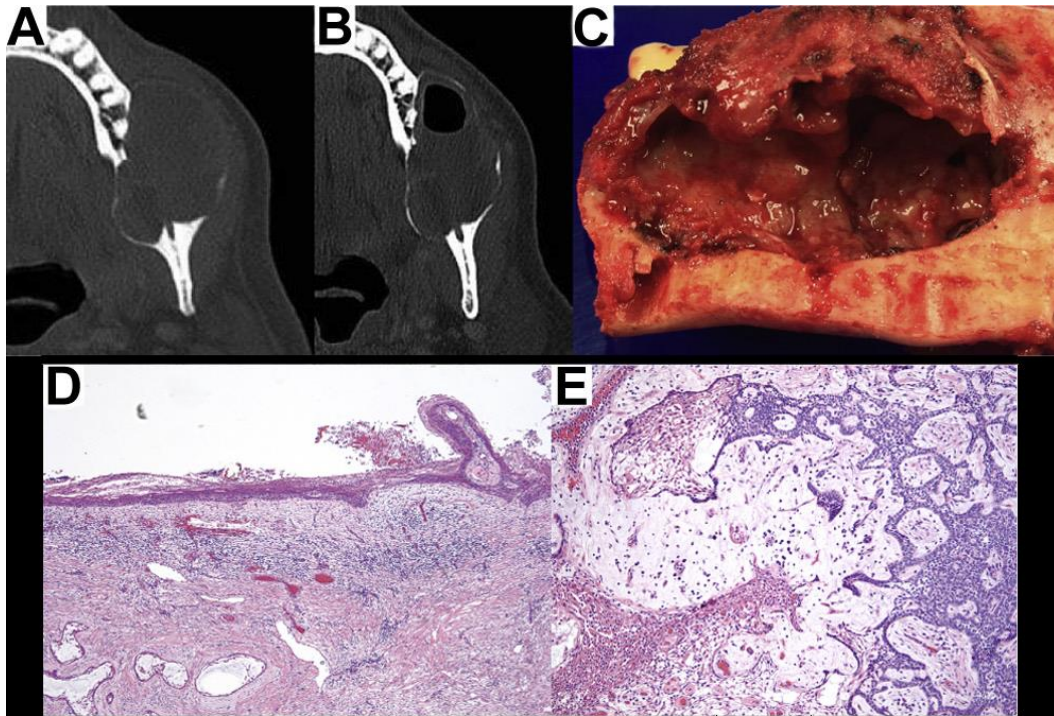


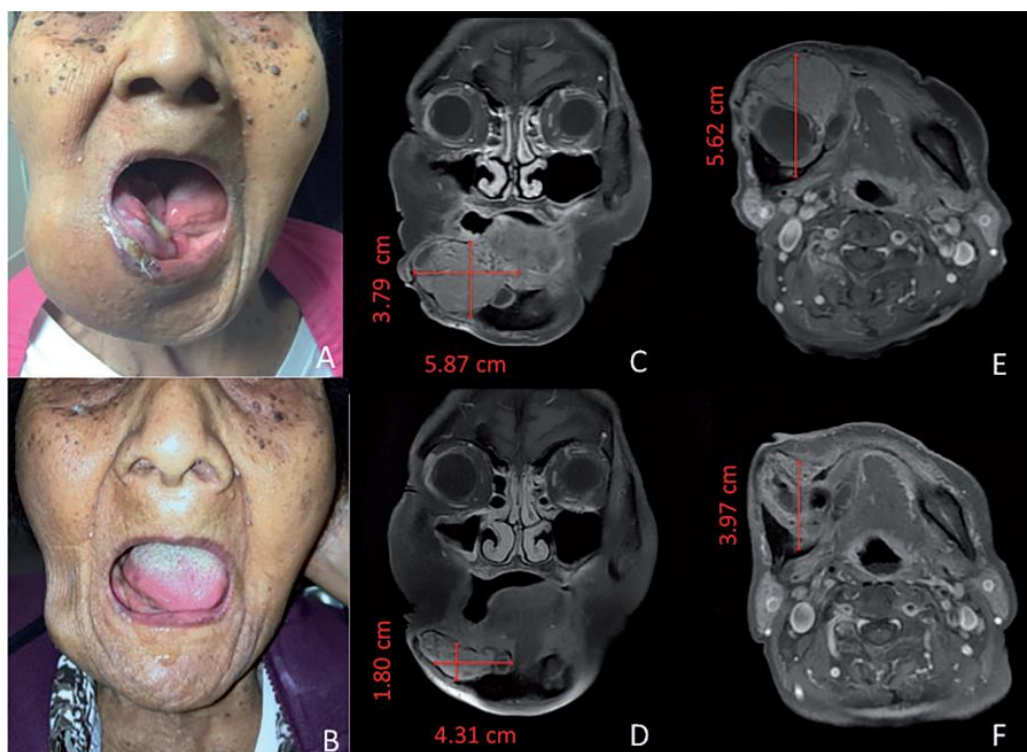
Figura 27. **A** Imagen de tomografía computarizada pre-tratamiento. **B** Imagen de tomografía computarizada post-tratamiento. **C** Espécimen de la cirugía. **D** Revestimiento de la lesión quística. **E** Nódulo de ameloblastoma. (58)

Faden y Cols. en el año 2016 en California presentaron un caso clínico de una mujer de 83 años de edad con ameloblastoma recurrente múltiple en el lado derecho del cuerpo de la mandíbula, la paciente fue diagnosticada con ameloblastoma en el año 2000 y fue tratada en dos ocasiones con un tratamiento conservador. Presentaba una masa mandibular deformante que impide el cierre de la mandíbula y desplazó la lengua hacia el lado izquierdo resultando de ello una disfagia severa, incapacidad de controlar secreciones orales e inteligibilidad del habla (Fig. 28 A).

La resonancia magnética mostró una masa en el cuerpo de la mandíbula lado derecho de 3.79 x 5.87 x 5.62 cm (Fig. 28 C y E). La biopsia confirmó el diagnóstico de ameloblastoma. Se consideró que la paciente no era una candidata quirúrgica debido a sus comorbilidades médicas clínicamente significativas. La confirmación de la mutación BRAF V600E se obtuvo en un laboratorio certificado de Enmiendas de Mejoramiento de Laboratorio Clínico. Después de obtener el consentimiento informado, se inició el tratamiento con Dabrafenib 75 mg dos veces al día. La dosis se redujo un

50% por las comorbilidades y el estado general funcional. En su visita de seguimiento de un mes, se observó que la masa se había reducido visiblemente. Las citas mensuales demostraron una respuesta tumoral favorable continua. A los ocho meses la paciente comenzó a ingerir alimentos por vía oral. La resonancia magnética demostró una reducción del 75% en el volumen del tumor siendo ahora de 1.80 x 4.31 x 3.97 cm (Fig. 28 D y F).

A los doce meses de seguimiento el tumor continuó reduciendo de tamaño, demostrando una respuesta duradera a la inhibición de un solo agente. La notable reducción del volumen del tumor se produjo a pesar de haber disminuido la dosis en un 50% en comparación de la dosis estándar de Dabrafenib para el melanoma metastásico. (59)



Fernandes y Cols. en el año 2018 en Brasil presentaron un caso clínico de una paciente de sexo femenino de 29 años de edad fue diagnosticada por primera vez con ameloblastoma a los 7 años de edad. La lesión se originó en la rama ascendente izquierda de la mandíbula, el primer procedimiento quirúrgico se realizó en 1997 con una recurrencia de la lesión en 1999, por lo que se realiza una segunda resección, durante los siguientes 16 años, la paciente se sometió a varios enfoques quirúrgicos que fueron seguidos constantemente por la recurrencia del ameloblastoma. Algunos de los procedimientos fueron cirugías conservadoras, pero otros fueron procedimientos radicales que la dejaron con varias cicatrices deformantes. Se presentó en enero de 2015 con una resonancia magnética que mostró una lesión que se extiende hasta el seno cavernoso homolateral (13 x 9 mm), que se sospechaba es una lesión residual de alguna cirugía. Se encontraba asintomática y decidió no someterse a un procedimiento invasivo.

Durante los siguientes 18 meses estuvo clínicamente estable y asintomática, sin embargo en julio de 2016 se presenta con dolor intenso en el lado derecho de su mandíbula que requirió múltiples visitas al hospital por analgesia intravenosa. La resonancia magnética reveló una lesión extensa en el seno cavernoso derecho anterior y que se extendía hacia la fisura orbitaria superior (19 x 15 x 16 mm).

Se realiza una nueva biopsia y pruebas moleculares que determinaron la presencia de la mutación BRAF V600E, por lo que se decide iniciar la terapia con inhibidores de BRAF.

El 4 de octubre de 2016 se inicia el tratamiento con Vemurafenib 960 mg vía oral dos veces al día. Después de 2 semanas de terapia la paciente estaba asintomática sin usar algún medicamento analgésico. Durante el curso de la terapia presentó anorexia, náuseas y fatiga.

En abril de 2017 una resonancia magnética mostró estabilidad de la lesión (24 x 18 x 15 mm) y una última resonancia en septiembre de 2017 evidenció una reducción de la lesión (18 x 13 x 14 mm). La paciente continuó sin

presentar sintomatología y con tolerancia a la medicación hasta la redacción del artículo (Fig. 29). (60)

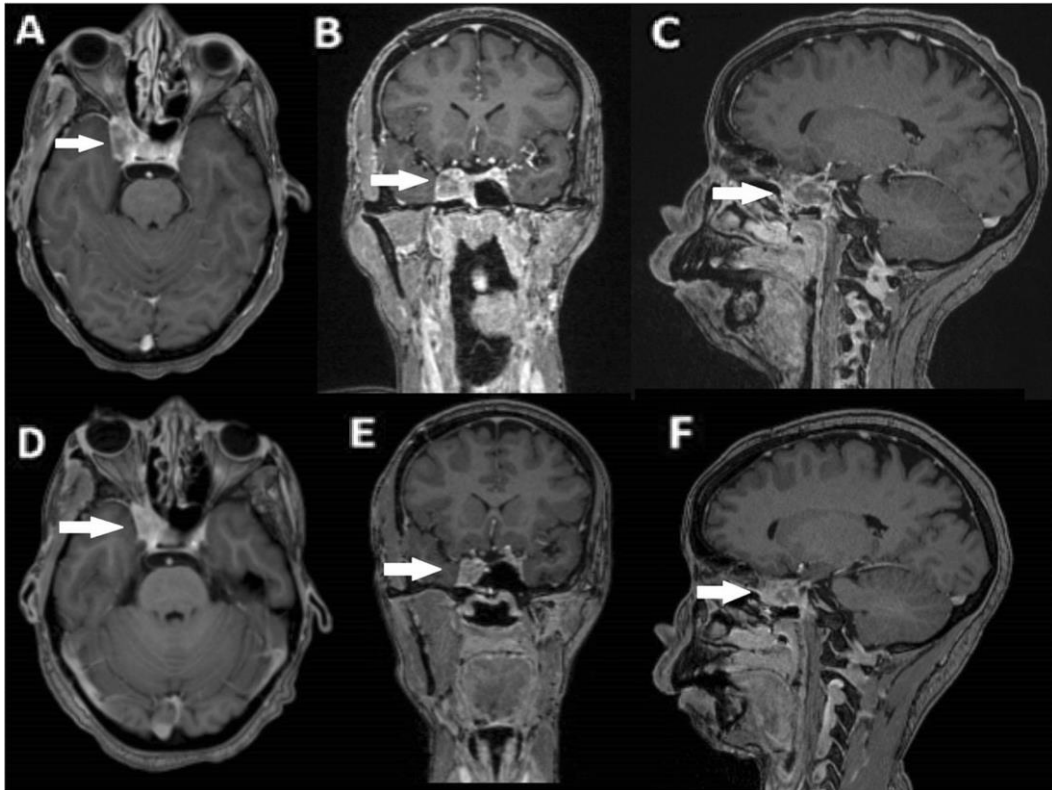


Figura 29. **A, B y C** Resonancia magnética antes de iniciar el tratamiento (septiembre 2016), mostrando lesión con realce heterogéneo (flechas) en el seno cavernoso derecho con insinuación en la fisura orbitaria (24 x 21 x 19 mm). **D, E y F** Resonancia magnética un año después del inicio de la terapia con Vemurafenib (septiembre 2017) que muestra una reducción significativa de las dimensiones de la lesión (18 x 13 x 14 mm). (60)

Broudic-Guibert y Cols. en el año 2019 en Francia reportaron un caso clínico de una mujer de 33 años de edad diagnosticada con ameloblastoma tipo plexiforme en el lado izquierdo de la mandíbula, tratada con resección quirúrgica. Una recidiva fue diagnosticada 11 años después de la cirugía con múltiples metástasis (<30) pulmonares bilaterales por medio de una biopsia del lóbulo superior del pulmón. Dada la ausencia de síntomas clínicos y la renuencia de la paciente a recibir tratamientos por posibles efectos adversos, no se prescribió quimioterapia sistémica.

Se mantuvo en observación, sin embargo catorce años después del diagnóstico de la metástasis pulmonar, la paciente presentó disnea. La exploración respiratoria funcional identificó un síndrome restrictivo y

obstructivo. Al mantenerse estable continuó en observación, en el año 2016 la disnea empeoró y las tomografías torácicas mostraron una progresión tumoral lenta con aumento en el número y tamaño de los nódulos pulmonares bilaterales.

En una biopsia del tumor se analizó y encontró la mutación de BRAF V600E por lo que la paciente fue incluida en un ensayo clínico AcSé French Basket de Vemurafenib (programa desarrollado por el Instituto de Cáncer en Francia para dar acceso a la población a pruebas moleculares y en terapias dirigidas a pacientes con cáncer) el 6 de diciembre de 2016.

Se inició el tratamiento con Vemurafenib, inicialmente se administró en una dosis de 960 mg dos veces al día durante los 12 meses iniciales del tratamiento, tras la aparición de artralgia, náuseas y erupción cutánea de grado 1 o 2 se redujo a 720 mg dos veces al día y finalmente a 480 mg dos veces al día con una tolerancia aceptable.

Una tomografía computarizada después de tres meses y medio de tratamiento mostró una disminución del 30 % de los diámetros de las lesiones en pulmón. La respuesta fue persistente y después de 26 meses de seguimiento se mantuvo la disminución del diámetro de los tumores y la paciente refiere una notable mejoría de la función respiratoria (Fig. 30). (61)

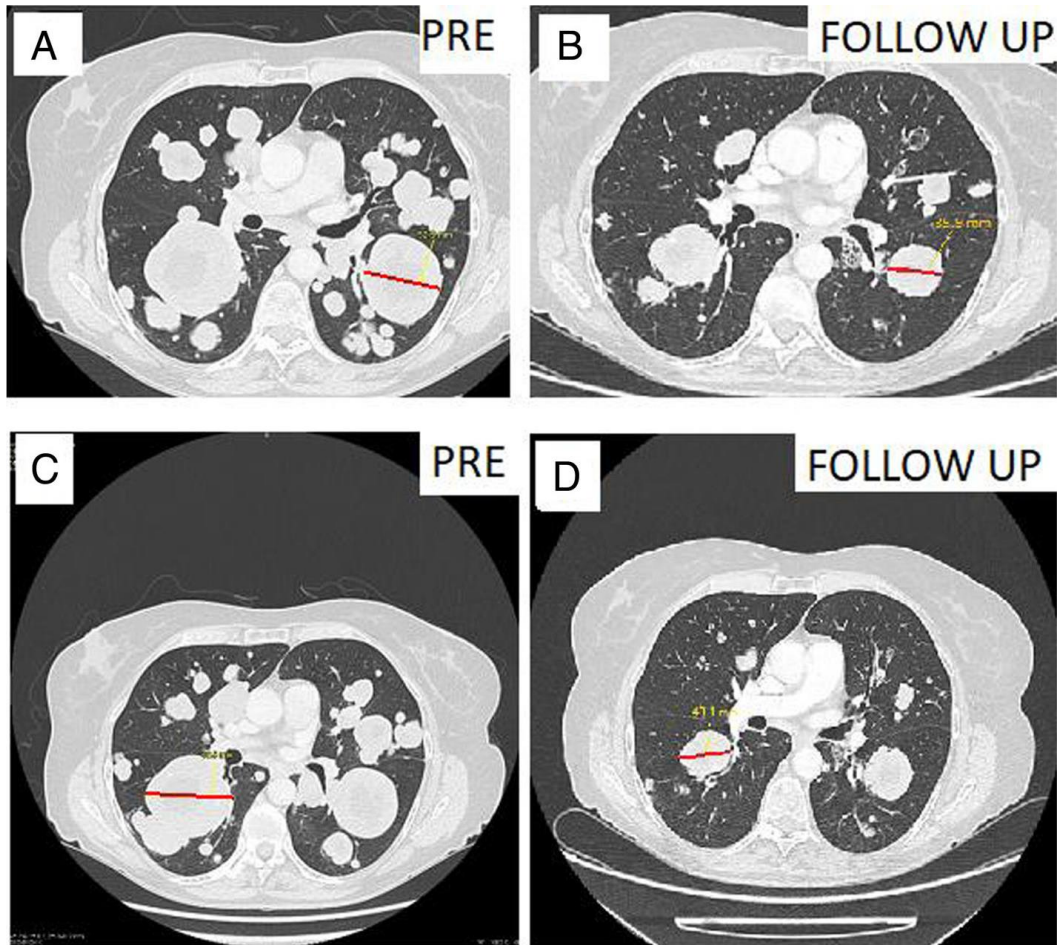


Figura 30. Tomografía computarizada que muestra la respuesta con el inhibidor BRAF en un paciente con ameloblastoma en estadio IV. Las lesiones se midieron antes del tratamiento (06 de Diciembre de 2016) a 56 mm (A) y 64 mm (C). 26 meses después del tratamiento (07 de Febrero de 2018) midieron 36 mm (B) en el lóbulo apical inferior izquierdo y 43 mm (D) en el lóbulo apical inferior derecho. Se observa la reducción de masa tumoral. (61)

Brunet y Cols. en el año 2019 en Francia reportaron a una mujer de 26 años con tos persistente, en su historial médico reportó la resección quirúrgica de un ameloblastoma mandibular a las 13 años de edad, sin evidencia de recaída. Se realizó una tomografía que mostró numerosos nódulos bilaterales pulmonares y la biopsia confirmó una metástasis pulmonar de ameloblastoma. Pruebas moleculares revelaron la presencia de la mutación del gen BRAF V600E. La paciente comenzó el tratamiento con Dabrafenib 150 mg dos veces al día combinado con Trametinib 2 mg al día. A la semana 12 se observa mejoría y a la semana 30 una remisión de la lesión (Fig. 31). (62)



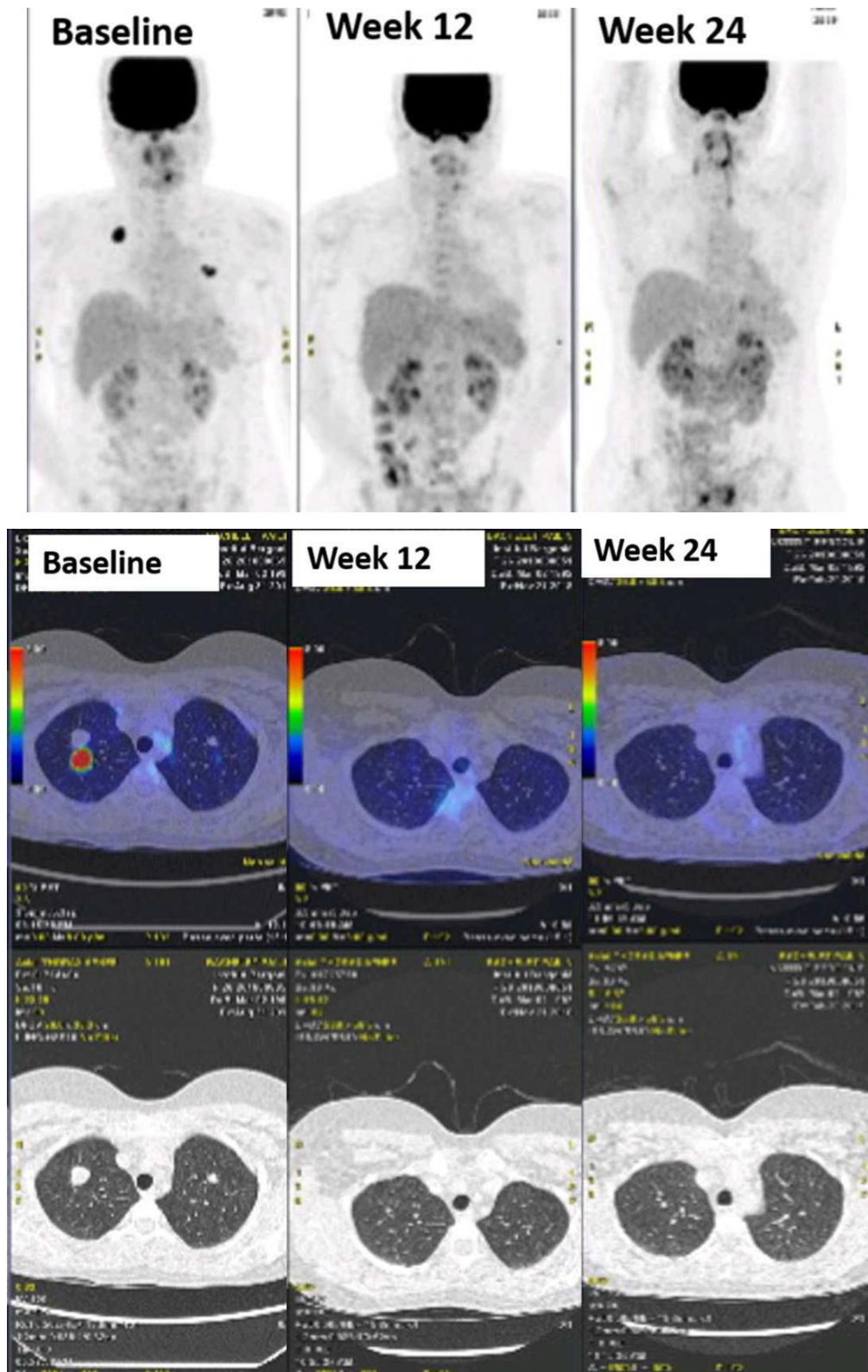


Figura 31. Respuesta completa sostenida a Dabrafenib + Trametinib en un paciente con ameloblastoma metastásico en los pulmones. (62)

En la Tabla 2 se presentan los estudios anteriormente mencionados en esta revisión sobre la terapia dirigida aplicada en el tratamiento del ameloblastoma.

<b>TABLA 2. BREVE DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS RECIENTES SOBRE TERAPIA DIRIGIDA EN AMELOBLASTOMAS (F.D)</b>						
<b>AUTOR, PAÍS Y AÑO</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>BREVE DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO</b>	<b>FÁRMACOS UTILIZADOS</b>	<b>SEGUIMIENTO</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Kaye, 2014 EUA</b>	Hombre	40	AM con 30 años de evolución, 4 resecciones quirúrgicas. Recidiva en cuello, pulmón y mandíbula.	Dabrafenib 150 mg cada 12 horas  Trametinib 2 mg 1 vez al día	20 semanas	Disminución del tamaño del tumor a las 2 semanas. A las 20 semanas aún persistían los tumores.
<b>Tan, 2016 EUA</b>	Hombre	85	AM en mandíbula sometido a enucleación e injerto óseo, recidiva a los 4 meses.	Dabrafenib 150 mg cada 12 horas	73 días	Suspensión del tratamiento y resección quirúrgica sin mejoría en el ameloblastoma.
<b>Faden, 2016 EUA</b>	Mujer	83	AM recurrente en mandíbula, impedía el cierre de la misma, disfagia e incapacidad de hablar.	Dabrafenib 75 mg cada 12 horas	8 meses	Reducción del 75 % del volumen del tumor.
<b>Fernandes, 2018 Brasil</b>	Mujer	29	AM recurrente por 20 años. Recidiva en el seno cavernoso con dolor.	Vemurafenib 960 mg cada 12 horas	5 meses	Disminución del tamaño del tumor y dolor.
<b>Broudic-Guibert, 2019 Francia</b>	Mujer	33	AM que presenta recurrencia 11 años después con metástasis pulmonar bilateral que provoca disnea.	Vemurafenib 960 mg cada 12 horas	26 meses	A los 3 meses se redujo el 30 % del volumen de los tumores, a 26 meses se mantuvo la reducción y mejoró la función respiratoria.
<b>Brunet 2019 Francia</b>	Mujer	26	Metástasis pulmonar de ameloblastoma, 13 años después de la cirugía de resección en mandíbula.	Dabrafenib 150 mg cada 12 horas  Trametinib 2 mg 1 vez al día	30 semanas	Remisión completa de los nódulos pulmonares.
<b>AM- AMELOBLASTOMA MG - MILIGRAMOS</b>						

## 2. CONCLUSIONES

El ameloblastoma continúa siendo una patología frecuente aunque es benigno también es localmente invasivo, encontrar una alternativa de tratamiento diferente del conservador y radical sería una oportunidad para que el paciente obtenga una mejor calidad de vida y lograr visualizar un panorama favorable. Recientemente se han logrado grandes avances en nuestra comprensión de la patogénesis molecular subyacente al ameloblastoma, ahora se sabe que las mutaciones que afectan la vía MAPK ocurren en la gran mayoría de las lesiones. Si bien el ameloblastoma generalmente se trata quirúrgicamente, la resección quirúrgica a menudo resulta en una deformidad facial significativa y las recurrencias son altamente frecuentes, por lo que estos hallazgos sugieren una gran importancia para los inhibidores BRAF en el tratamiento del ameloblastoma. También se ha demostrado que esta mutación es específica para tumores ameloblásticos, lo que sugiere un papel potencial como marcador de diagnóstico.

Diversos estudios han demostrado que los fármacos dirigidos a la mutación BRAF V600E han tenido éxito en la disminución del tamaño de los ameloblastomas, por lo que la inhibición de la vía MAPK se visualiza como una opción de tratamiento prometedora para el ameloblastoma, sin embargo la mayor parte de estos estudios son reportes de caso, por lo que la información obtenida de ellos es limitada en su aplicabilidad a mayor población, por ello es necesario aumentar la investigación en pacientes y con mayor tiempo de seguimiento al tratamiento.

La terapia dirigida podría ser útil para limitar la destrucción ósea circundante y la progresión tumoral que conduzca a mejores resultados quirúrgicos o de tratamiento, actualmente el Departamento de Patología Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México se encuentra trabajando en una línea de investigación para nuevas terapias génicas en el tratamiento de esta lesión.

### 3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gartner LP. Sistema digestivo: cavidad bucal. In: Texto de Histología Atlas a Color. 4a ed. Elsevier; 2017. p. 424–7.
2. Máximo MP, Miguel PA, Lagarrigue CR. Alteraciones en el desarrollo dentario en tres casos de pacientes pediátricos que recibieron tratamiento antineoplásico. Rev Hosp Niños BAires Septiembre. 2013;55:193.
3. Sapp P, Eversole L, Wysocki G. Tumores Odontógenos. In: Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Elsevier; 2005. p. 128–34.
4. Palma-Guzmán JM, Ledesma-Montes C, González-Salazar L, Figueroa-Morales S. Tumores odontogénicos en Puebla. Rev ADM. 1999;44:187–90.
5. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization Classification of Head and Neck tumors. 2017. 215–218 p.
6. Bhat A, Mitra S, Chandrashekar C, Solomon M, Kulkarni S. Odontogenic cysts and odontogenic tumors in a large rural area from India. A 10 –year reflection. Med Pharm Reports. 2019;92(4):408–12.
7. Hernández-Rivera P, Castro-Mora S, Jiménez-Araya M. Ameloblastoma uniuquístico: reporte de un caso. Int J Dent Sci. 2016;18(1):111–7.
8. Hamdy O, Raafat S, Saleh GA, Awany S, Shebl AM, Hegazy MA. Recurrent mandibular ameloblastoma in soft tissue and rib graft 17 years after initial presentation. J Egypt Natl Canc Inst. 2020;32(1):4–7.

9. Sheela S, Singer SR, Braidy HF, Alhatem A, Creanga AG. Maxillary ameloblastoma in an 8-year-old child: A case report with a review of the literature. *Imaging Sci Dent*. 2019;49(3):241–9.
10. Chukwunke FN, Anyanechi CE, Akpeh JO, Chukwuka A, Ekwueme OC. Clinical characteristics and presentation of ameloblastomas: an 8-year retrospective study of 240 cases in Eastern Nigeria. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54:384–7.
11. Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Dis*. 2018;24(3):307–16.
12. Kreppel M, Zöllner J. Ameloblastoma—Clinical, radiological, and therapeutic findings. *Oral Dis*. 2018;24(1–2):63–6.
13. Nuñez Gil Z. Caso clínico ameloblastoma [Internet]. Unidad de Cirugía Bucal y Maxilofacial. Hospital Regional Universitario San Vicente de Paúl. [cited 2020 Mar 20]. Available from:  
<http://maxilofacialsanvicente.obolog.es/caso-clinico-21-ameloblastoma-1190218>
14. Gonzales H, Díaz L, Agurto A. Ameloblastoma Caso 468 [Internet]. CDI Perú. [cited 2020 Mar 25]. Available from:  
<https://aguayo.jimdo.com/2011/08/15/caso-468-ameloblastoma/>
15. Novus Biologicals a biotechne brand. Cascada de metástasis y mecanismos de supresión [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from:  
<https://www.novusbio.com/research->

areas/cancer/metastasis

16. Escobar RC, Alvarenga HR, Aguilar RA. Ameloblastoma Sólido Multiquístico en Mandíbula y Reconstrucción con Placa de Titanio. *Rev Fac Cienc Méd.* 2018;45–50.
17. De Medeiros WKD, Da Silva LP, Pedro-Paulo-De AS, Pinto LP, De Souza LB. Clinicopathological analysis of odontogenic tumors over 22 years period: Experience of a single center in northeastern Brazil. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;23(6):e664–71.
18. Aregbesola B, Soyele O, Effiom O, Gbotolorun O, Taiwo O, Amole I. Odontogenic Tumours in Nigeria: A multicentre study of 582 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;23(6):e761–6.
19. Okada H, Yamamoto H, Tilakaratne WM. Odontogenic Tumors in Sri Lanka: Analysis of 226 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):875–82.
20. Luo HY, Li TJ. Odontogenic tumors: A study of 1309 cases in a Chinese population. *Oral Oncol.* 2009;45(8):706–11.
21. Simon ENM, Merckx MAW, Vuhahula E, Ngassapa D, Stoelinga PJW. A 4-year prospective study on epidemiology and clinicopathological presentation of odontogenic tumors in Tanzania. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005;99(5):598–602.
22. Correa Arzate L. Análisis de la expresión de genes vinculados con la interacción epitelio-mesénquima odontogénica en odontomas compuestos, complejos y mixtos (Proyecto de investigación presentado como

- requisito previo a la obtención de maestría de ciencias de la salud). 2019.
23. Mex R, Forense M, Noriega TR, Pagola PG, Guadalupe R. Prevalencia de tumores benignos de cavidad oral en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz . Experiencia en 10 años ( 2008-2017 ). 2019;4(suppl 2):88–91.
  24. Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: A Review of Recent Molecular Pathogenetic Discoveries. *Biomark Cancer*. 2015;7s2:BIC.S29329.
  25. Villalobos Gallegos VM. Perfil epidemiológico y seguimiento en pacientes con diagnóstico de ameloblastoma de cabeza y cuello en el período del 2011-2016. Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
  26. Palti Menendez R. Radiografía Panorámica de un Ameloblastoma en Mandíbula. *Imágenes Digit*. :1–6.
  27. Verona P. Ameloblastoma: radiology [Internet]. *WebPathology Visual Survey of Surgical Pathology*. 2017 [cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.webpathology.com/image.asp?n=13&Case=166>
  28. Dandriyal R, Pant S, Gupta A, Baweja H. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011;2(1):22–7.
  29. Balasubramaniam S, Jayaraman B, Thirunavukkarasu R, Kamalakaran A. Recurrent ameloblastoma 24 years after hemimandibulectomy: A case report and review of literature. *Indian J Dent Res*. 2019;30(6):960–3.

30. Singh CA, Devaraja K, Kumar R. Recurrent Ameloblastoma: Long Term Outcomes with Free Fibular Bone Graft. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;
31. Abe M, Zong L, Abe T, Takeshima H, Ji J, Ushijima T, et al. BRAF inhibitor: a novel therapy for ameloblastoma in mandible. *Chinese J Cancer Res.* 2018;30(6):677–8.
32. Clinicopathological study and treatment out come of 40 cases of Ameloblastoma - A seven year retrospective report [Internet]. 2010. Available from: <http://www.waent.org/archives/2010/Vol3-1/20100618-ameloblastoma/jaw-tumor.htm>
33. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Principios generales y producción de energía en fisiología médica. In: *Ganong Fisiología médica.* 23a ed. Mc. Graw Hill; 2010. p. 11–3.
34. Austin C. Deoxyribonucleic Acid (DNA) [Internet]. National Human Genome Research Institute. [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deoxyribonucleic-Acid>
35. Basic Genetics DNA, Chromosomes, and Genes [Internet]. KintalkUCSF. 2012 [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://kintalk.org/genetics-101/>
36. Alberts B. ADN, cromosomas y genoma. In: *Introducción a la biología celular.* 3a ed. Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 172–81, 211,532-557.
37. You Z, Liu SP, Du J, Wu YH, Zhang SZ. Advancements in MAPK signaling pathways and MAPK-targeted therapies for ameloblastoma: A review. *J Oral Pathol Med.*



- 2018;48(3):201–5.
38. Calvo Flores L, Madrigal Sánchez JJ, Porras J. Experiencia en Costa Rica con la detección de mutaciones en el gen KRas en pacientes oncológicos: I reporte. 2014.
  39. Paton EL, Turner JA, Schlaepfer IR. Overcoming Resistance to Therapies Targeting the MAPK Pathway in BRAF-Mutated Tumours. *J Oncol.* 2020;2020:1–14.
  40. Yan L, Rosen N, Arteaga C. Targeted cancer therapies. *Chin J Cancer.* 2011;30(1):1–4.
  41. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, et al. Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(21):5517–26.
  42. 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.* 2020;(October 2019):1–7.
  43. 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 Investig.* 2019;23(2):779–84.
  44. Jhamb T, Kramer JM. Molecular concepts in the pathogenesis of ameloblastoma: Implications for therapeutics. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(3):345–53.
  45. Jiménez Romero I. Ruta de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (modificada de Walter et al., 2009). 2017.
  46. Sweeney R t., Mc Clary A c., Myers BR, Biscocho J.

Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastoma. Vol. 75. 2014.

47. 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.
48. Brunner P, Bihl M, Jundt G, Baumhoer D, Hoeller S. BRAF p.V600E mutations are not unique to ameloblastoma and are shared by other odontogenic tumors with ameloblastic morphology. *Oral Oncol.* 2015;51(10):e77–8.
49. Soltani M, Tabatabaiefar MA, Mohsenifar Z, Pourreza MR, Moridnia A, Shariati L, et al. Genetic study of the BRAF gene reveals new variants and high frequency of the V600E mutation among Iranian ameloblastoma patients. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):86–90.
50. Gültekin SE, Aziz R, Heydt C, Sengüven B, Zöller J, Safi AF, et al. The landscape of genetic alterations in ameloblastomas relates to clinical features. *Virchows Arch.* 2018;472(5):807–14.
51. Oh KY, Cho SD, Yoon HJ, Lee J II, Ahn SH, Hong SD. High prevalence of BRAF V600E mutations in Korean patients with ameloblastoma: Clinicopathological significance and correlation with epithelial-mesenchymal transition. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(5):413–20.
52. Zhang R, Yang Q, Qu J, Hong Y, Liu P, Li T. The BRAF p.V600E mutation is a common event in ameloblastomas but is absent in odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(3):229–35.
53. Kelppe J, Thorén H, Ristimäki A, Haglund C, Sorsa T,

- Hagström J. BRAF V600E expression in ameloblastomas—A 36-patient cohort from Helsinki University Hospital. *Oral Dis.* 2019;25(4):1169–74.
54. American Society of Clinical Oncology. Qué es la terapia dirigida [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/qué-es-la-terapia-dirigida>
  55. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(18).
  56. Instituto Nacional de Cáncer. Combinación de dabrafenib y trametinib aprobada para melanoma y cáncer de tiroides [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/fda-dabrafenib-trametinib-melanoma-tiroides>
  57. 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.* 2015;107(1):2014–6.
  58. Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, Colevas AD, West RB. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF -mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;122(1):e5–7.
  59. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(1):1–2.

60. 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):1–5.
61. 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.
62. 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(November):1–3.