

INIBIDORES DA BRAF COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA O AMELOBLASTOMA: REVISÃO DE LITERATURA

Laís Inês Silva Cardoso¹ Mayana Cristine Sousa Mesquita Silva² Sérgio Éberson da Silva Maia³ Palena Araújo Pinto⁴ Thalita Santana⁵

RESUMO: O ameloblastoma é um tumor odontogênico benigno que afeta principalmente a mandíbula e, em alguns casos, o maxilar. Tradicionalmente, o tratamento padrão para o ameloblastoma envolve cirurgia radical, como ressecção ampla com margem de segurança e reconstrução subsequente. No entanto, em função das complicações da abordagem cirúrgica, com avanços recentes nas pesquisas, tem havido interesse crescente sobre a patogênese desta neoplasia e identificaram a alta incidência da mutação BRAF V600E nos ameloblastomas, permitindo o uso de medicação inibidores de BRAF em terapias experimentais. Assim, a presente revisão objetiva levantar os aspectos e desafios a serem enfrentados na inserção da terapia alvo experimental com medicação inibidora de BRAF para o tratamento conservador do ameloblastoma. Afim de obter o conteúdo necessário, este artigo revisa bases de dados PubMed, ScienceDirect, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Google Acadêmico, considerando os descritores: Ameloblastoma, B-raf Quinase, Vemurafenib, Dabrafenib e Targeted Therapy. Após o levantamento das informações foi possível concluir que a terapia com o Dabrafenib ou Vemurafenib foi vantajosa, frente a qualidade de vida, os efeitos adversos e sobrevida livre de progressão do paciente, bem como a notável redução do diâmetro dos tumores e é fundamental o aprofundamento em nível clínico e molecular para o avanço na precisão do manejo do ameloblastoma.

Palavras-chave: Ameloblastoma. Vemurafenib. Dabrafenib. Mutação BRAF.

Área Temática: Odontologia

ABSTRACT: Ameloblastoma is a benign odontogenic tumour that mainly affects the mandible and, in some cases, the maxilla. Traditionally, standard treatment for ameloblastoma involves radical surgery, such as wide resection with a safety margin and subsequent reconstruction. However, due to the complications of the surgical approach, with recent advances in research, there has been growing interest in the pathogenesis of this neoplasm and the high incidence of the BRAF V600E mutation in ameloblastomas has been identified, allowing the use of BRAF inhibitor medications in experimental therapies. Thus, the present review aims to raise the aspects and challenges faced in the insertion of an experimental target therapy with BRAF inhibitor medication for the conservative treatment of ameloblastoma. To obtain the necessary content, this article reviews databases PubMed, ScienceDirect, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Google Scholar, considering the descriptors: Ameloblastoma, B-raf Kinase, Vemurafenib, Dabrafenib and Targeted Therapy. After collecting the information, it was possible to conclude that therapy with Dabrafenib or Vemurafenib was advantageous in terms of quality of life, adverse effects, progression-free survival of the patient, as well as the notable reduction in the diameter of the tumours and further investigation is essential a clinical and molecular level to advance the precision of ameloblastoma management.

Keywords: Ameloblastoma. Vemurafenib. Dabrafenib. BRAF.

¹Mestranda do programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade CEUMA, São Luís, MA.

² Cirurgiã-dentista pela Faculdade Anhanguera, São Luís, MA.

³ Cirurgião Bucocomaxilofacial, Hospital e Maternidade Santa Maria, Araripina, PE

⁴ Professora do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade CEUMA, São Luís, MA

⁵ Mestranda do programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade CEUMA, São Luís, MA

INTRODUÇÃO

O ameloblastoma é um tumor odontogênico comum, corresponde a aproximadamente 11% desse grupo. Apesar de seu caráter benigno, esta neoplasia apresenta comportamento invasivo, agressivo e infiltrativo, que quando tem seu diagnóstico tardio provoca destruição óssea significativa nos maxilares. O tratamento para o ameloblastoma inclui abordagens conservadoras e radicais; todavia, a terapia padrão é a ressecção cirúrgica com margem de segurança que apresenta elevadas taxas de recorrência e morbidade pós- operatória. Apesar de seu comportamento clínico, aspectos morfológicos e radiográficos encontrarem-se bem estabelecidos na literatura, a patogênese desta neoplasia não está totalmente compreendida (ABE *et al.*, 2018; LIMPIN *et al.*, 2022; YUSOF *et al.*, 2022; BRUNET *et al.*, 2022).

Em função das complicações da terapia cirúrgica, estudos têm sido realizados no contexto das anomalias moleculares do ameloblastoma, e revelam a alta incidência de mutação BRAFV600E, que atua como uma das vias essenciais para a proliferação tumoral (GÜLTEKIN *et al.*, 2018). A partir dessa descoberta, o Dabrafenib e Vemurafenib, medicamentos que têm como finalidade bloquear os componentes multados da via de sinalização molecular BRAFV600E, têm sido utilizados em terapias experimentais no ameloblastoma, apresentando respostas satisfatórias.

Diante do exposto, enfatiza-se a importância desse estudo, pois a partir da análise da eficácia de terapias experimentais com medicações inibidoras seletivas de BRAF, existe a possibilidade da utilização desse medicamento como terapia neoadjuvante e/ou adjuvante em ameloblastomas localmente avançados submetidos à cirurgia.

Até hoje, principalmente em razão do caráter recidivante, as abordagens conservadoras tendem a ser selecionadas como terapias primárias, sendo posteriormente seguidas por intervenções radicais. Os ameloblastomas tratados unicamente por terapias conservadoras possuem alto percentual recidivante (55- 90%), representando uma problemática perceptível (YOITHAPPRA BHUNATH *et al.*, 2019; SOZZI *et al.*, 2022).

Por outro lado, embora as terapias cirúrgicas com margem de segurança exibam percentuais menores, apresentam morbidade elevada, bem como deformidades estéticas, comprometimento psicológico e funcional pós- operatório (HIRSCHHOM *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, buscar uma nova abordagem é a única maneira de eximir-se de cirurgias repetitivas e/ou extensas, essa realidade oferece uma justificativa para este estudo, pois a análise das respostas diante dessas terapias alvos poderão induzir a realização de ensaios clínicos que comprovem a eficácia desta terapia a curto prazo (REGEZI, J.A; SCIUBA, J.J; JORDAN R.C.K, 2013).

Os indutores de sinalização mitogênica BRAFV600E são corriqueiramente identificados em neoplasias malignas de comportamento agressivo, como o melanoma. Para indivíduos com melanoma metastático ou irresssecável portadores de mutação do BRAF a imunoterapia com esses inibidores já foi aprovada (DO CANTO *et al.*, 2019). Para o ameloblastoma, recentes estudos demonstram a redução do volume tumoral, reestabelecimento da estética facial e redução da sintomatologia durante terapia experimental com essas drogas biológicas (FERNANDES *et al.*, 2018). Pensando nesses resultados, questiona-se: A terapia alvo utilizando medicação inibidora de BRAF pode ser considerada como opção eficaz de tratamento conservador para os ameloblastomas?

Nesse contexto, em virtude das descobertas no campo da biologia molecular e com marcadores tumorais do ameloblastoma, o presente estudo tem como objetivo geral, levantar os aspectos e desafios a serem enfrentados na inserção da terapia alvo experimental com medicação inibidora de BRAF para o tratamento conservador do ameloblastoma, tendo como objetivos específicos, apresentar as características dos ameloblastomas benignos, analisar a prevalência da mutação BRAF V600E nos ameloblastomas e, apontar os efeitos colaterais e o benefício potencial das terapias direcionadas com medicação inibidora de BRAF nos ameloblastomas com mutação BRAF V600E.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica narrativa, foram coletadas informações através de pesquisa qualitativa e descritiva de diferentes tipos de estudo, tais como revisões sistemáticas, meta-análises e relatório de caso. Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed; ScienceDirect, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Google Acadêmico. A pesquisa foi limitada ao idioma inglês e a artigos publicados período entre os anos 2012 e 2022. A busca considerou como descritores os termos MeSH na língua inglesa: “Ameloblastoma”, “B-raf Kinase”, “Vemurafenib”, “Dabrafenib” e “Targeted Therapy”.

A seleção dos materiais para a realização desta pesquisa foi feita a partir de títulos e resumos de artigos científicos que estivessem associados ao tema e respondessem à questão norteadora: “Medicamentos inibidores do gene BRAF poderiam ser uma opção de tratamento conservador ao ameloblastoma odontogênico?” Foram excluídos artigos duplicados, estudos em outros idiomas e fora do intervalo de tempo determinado. Foram encontrados um total de 458 artigos com a busca, que passaram pelos critérios de seleção, onde 62 artigos foram lidos na íntegra. Ao final, 45 artigos foram utilizados para compor o estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ameloblastoma

Sciubs *et al.*, (2013) descreve o ameloblastoma como tumor odontogênico com estroma fibroso com implicações graves (BASSEY *et al.*, 2014). Yusof *et al.* (2022) descreveu o ameloblastoma, a partir de sua pesquisa, como resultado de proliferações celulares descontrolados, impulsionadas por vias moleculares, principalmente a via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK).

Em aproximadamente 80% dos casos o ameloblastoma acomete a mandíbula, principalmente na região dos terceiros molares e ramo mandibular e, representa 11% dos tumores na mandíbula (VALDEZ *et al.*, 2020).

Em 2017 houveram modificações na classificação do ameloblastoma, a classificação atual simplificada pela OMS reduziu o ameloblastoma a ameloblastoma unicístico, extra-ósseo/periféricos e ameloblastoma metastático (SOLUK-TEKKEP'YN; WRIGHT, 2017). O padrão histológico mais comum é o folicular (NEVILLE *et al.*, 2016).

O ameloblastoma assemelha-se histologicamente à um órgão do esmalte, sem mesênquima dentário, resultando na não formação de tecidos rígidos dentários, com padrão de crescimento clinicamente agressivo, invasivo e infiltrativo (ANYANECHI e SAHEEB, 2014).

Atualmente as opções de tratamento incluem o conservador (enucleação e curetagem), este está associado a elevadas taxas de recorrência; e ressecção, que resulta em deformidades faciais significativas, bem como, morbidade (KURPPA *et al.*, 2014).

Segundo Brown *et al.*, (2015) atualmente atribuem a patogênese do ameloblastoma à desregulação da via de proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), baseada em pesquisas utilizando tecidos do ameloblastoma, camundongos transgênicos e linhas celulares.

Kurppa *et al.*, (2014) relatam que dentre os marcadores imuno- histoquímicos, as moléculas relacionadas a via de sinalização celular demonstraram-se como principais ativadoras da proliferação celular desorganizada dos ameloblastomas. Estes analisaram amostras de 8 tumores ontogênicos queratocísticos esporádicos (KCOT), 6 amostras de mucosa oral normal e 24 amostras de ameloblastomas por RT-PCR em tempo real da expressão ERBB, demonstrando superexpressão significativa de EGFR e ERBB₄ em 23 amostras de ameloblastomas. A partir de um ensaio de viabilidade celular MTT, os pesquisadores buscaram experimentar o efeito da inibição de EGFR na proliferação de células primárias do ameloblastoma, submetendo as células ABio aos anticorpos EGFR cetuximabe e panitumumabe por 72 horas, promovendo significativa redução

da proliferação celular.

Brown e Betz *et al.*, (2015) realizaram estudos afim de compreender a patogênese molecular do ameloblastoma, onde descobriu-se que esta está relacionada à desregulação da via de proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). Trabalhos recentes relataram que a proteína mutada BRAF associada ao ameloblastoma está associada aos ameloblastomas mandibulares. A mutação BRAF V600E é resultado da substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico na posição 600, desempenhando papel crítico na etiopatogenia do ameloblastoma (BROWN *et al.*, 2014; HEIKINHEIMO *et al.*, 2015; KURPPA *et al.*, 2014). A patogênese do ameloblastoma permaneceu incompreendida até recentemente, quando os recentes estudos determinaram que esta está relacionada a alterações nas vias moleculares.

Mutação braf v600e em ameloblastomas

As anomalias moleculares do ameloblastoma permaneceram incompreendidas até recentemente. No entanto, estudos genéticos independentes utilizando linhas celulares, tecidos tumorais e ratos transgênicos identificaram variadas alterações genéticas no ameloblastoma (BROWN *et al.*, 2015).

A via de sinalização MAPK, responsável por regularmente promover as células de crescimento, sobrevivência, proliferação e diferenciação, é ativada de forma anômala, resultando em mutações somáticas demasiadamente recorrentes na cascata da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), como a mutação ativadora BRAF V600E do gene BRAF, que é detectada em 40-80% dos casos (BROWN *et al.*, 2014; KURPPA *et al.*, 2014; DINIZ *et al.*, 2015; SWEENEY *et al.*, 2014).

A mutação B-raf proto-oncogene serina/treonina quinase V600E (valina substituída por ácido glutâmico no aminoácido 600) estimula a proliferação celular, transformação, sobrevivência neoplásica e é fundamental na patogênese de neoplasias odontogênicas com um componente ameloblastomatoso (BRUNNER *et al.*, 2015; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2020).

Kurppa *et al.*, (2014) analisaram 24 amostras de ameloblastomas, afim de detectar a mutação BRAF V600E, onde 15 (63%) das amostras apresentaram a mutação em questão. Sweeney *et al.*, (2014) examinaram 28 ameloblastomas e determinaram que 46% das amostras analisadas tinham a presença de mutações BRAF e 75% desses casos predominavam na mandíbula. Com base nos resultados, a identificação da alta incidência da mutação BRAF V600E nos ameloblastomas permitiram o desenvolvimento de estudos moleculares que elucidaram a patogênese do ameloblastoma e sugerem que essa alteração genética defina uma independente etiologia genética,

onde a terapia orientada pode ser eficaz para ameloblastoma BRAF mutado (DO CANTO *et al.*, 2016).

Heikinheimo *et al.*, (2015) analisaram casos de ameloblastoma unicístico. A partir da análise estes relataram que a mutação do BRAF V600E foi encontrada em 29 de 31 (94%) dos casos de ameloblastomas unicísticos de mandíbula e em 1 de 3 dos casos de ameloblastoma unicístico de maxila e que a mutação SMO são predominantes em 85% na maxila. Outro estudo de Pereira *et al.* (2016) revelou que 62,5% dos ameloblastomas unicísticos mandibulares analisados tinham a mutação BRAF V600E. Os dados sugerem que a mutação BRAFV600E é comum a ameloblastomas unicísticos de mandíbula e são incomuns na maxila (DO CANTO *et al.*, 2016; HEIKINHEIMO *et al.*, 2015)

Em uma revisão sistemática e meta-análise, realizada por Yusof *et al.* (2022), foram estudados 17 artigos que preenchiam os critérios de inclusão para o estudo, com um total de 833 pacientes. O estudo em questão tinha como objetivo identificar a prevalência combinada do gene BRAF V600E entre pacientes com ameloblastoma, revelando uma prevalência de mutação de 70,49%. Derakhshan *et al.*, (2020) revela a partir de meta-análise, a alta prevalência (92,00%) da mutação BRAF V600E nos ameloblastomas. Segundo os estudiosos, a predominância da mutação BRAF V600E revela o papel desta alteração na patogênese molecular do ameloblastoma, indicando a possível exploração desta mutação específica.

Em 2014, Kurppa *et al.*, realizaram um relatório incluindo 24 amostras de ameloblastomas intraósseos convencionais frescos congelados. Em 15 (63%), das 24 amostras de tumores estudadas, a mutação BRAF V600E estava presente. Segundo o autor, este dado revela a alta frequência da mutação oncogênica BRAF V600E nos ameloblastomas clínicos. Um estudo de sensibilidade realizado para investigar a presença da mutação BRAF V600E em ameloblastomas recorrentes e primários foi conduzido com base em 15 de 17 artigos. Inicialmente, o estudo contou com a análise de 175 casos de ameloblastomas recidivantes, onde 120 (68,57%) abrigavam a mutação BRAF V600E. Ainda, a partir da análise de 560 casos de pacientes com ameloblastomas primários, foi possível revelar a presença da mutação BRAF V600E em 400 dos casos (71,43%). A partir desses dados, os autores afirmam não haver associação entre recorrências do ameloblastoma e a presença da mutação gênica BRAF V600E (KURPPA *et al.*, 2014).

Entre estudos individuais, a menor prevalência da mutação BRAF V600E foi relatada por Shirsat *et al.*, (2018) (33,33%), e a maior prevalência (92,00%) foi relatada por Derakhshan *et al.*, (2020). Este resultado de meta-análise de alta prevalência mostrou que a mutação BRAF V600E desempenhou um papel na patogênese molecular na incidência de ameloblastoma.

Terapia direcionada com inibidores de BRAF para o ameloblastoma

A oncologia de precisão se baseia nas alterações moleculares dos tumores com o objetivo de estabelecer a estratégia terapêutica. Inúmeros estudos sugerem a eficácia das abordagens moleculares em subtipos de tumores ultrarraros e raros em geral, incluindo os tumores raros de cabeça e pescoço; que apresentem a detecção das alterações direcionáveis em até 93% dos casos (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2015).

A descoberta de que a mutação B-raf proto-oncogene serina/treonina quinase BRAF V600E (valina substituída por ácido glutâmico no aminoácido 600) tem influência significativa na proliferação celular, transformação, sobrevivência do tumor e é mutação fundamental na patogênese do ameloblastoma permitiu que terapias experimentais com inibidores do seletivos a BRAF V600E fossem realizadas em indivíduos com esses tumores, resultando na redução tumoral e da sintomatologia, bem como, no reestabelecimento da estética facial, permitindo um melhor prognóstico. (BROWN *et al.*, 2014; FERNANDES *et al.*, 2018).

Dos efeitos adversos mais frequentes para o tratamento com Vemurafenibe e Dabrafenib, o mais relevante e grave em ambos é a manifestação de carcinomas espinocelulares e não cutâneos (CEC) (CONITEC, 2020; HAUSCHILD *et al.*, 2012; LONG *et al.*, 2015; LUGOWSKA *et al.*, 2015).

Ambos apresentam a mesma atuação, diferenciando-se principalmente na posologia e meia vida, onde a do vemurafenibe é aproximadamente 6 vezes maior que a do dabrafenibe. (CONITEC, 2020; LUGOWSKA *et al.*, 2015; THOTA *et al.*, 2015).

A metabolização do dabrafenibe e vemurafenibe ocorre por vias diferentes. O dabrafenibe é metabolizado pelas enzimas CYP2C8 e CYP3A4 e o vemurafenibe pela enzima CYP3A4 (LUGOWSKA *et al.*, 2015).

A terapia combinada deve ser acompanhada considerando a individualidade metabólica de cada indivíduo e a da toxicidade do vemurafenibe está relacionada com a concentração plasmática (LUGOWSKA *et al.*, 2015; THOTA *et al.*, 2015).

O Vemurafenib e o Dabrafenib são atualmente medicações inibidoras de BRAF com aprovação regulatória mundial para o tratamento de pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF V600, embora no Brasil a aprovação seja restrita a melanomas BRAFV600E (CESI *et al.*, 2017). O Vemurafenib foi desenvolvido para identificar a mutação BRAF V600E a partir de um ensaio em cadeia da polimerase em tempo real, pois é altamente específico e sensível para este tipo de mutação. Neste ensaio, foram analisados melanomas metastáticos, onde

95% dos pacientes do ensaio eram BRAF V600E positivo, que foram expostos à medicação e demonstraram alta atividade, modo de ação rápido e significativo benefício clínico (SOSMAN *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de inibidores seletivos a BRAF V600E, como o dabrafenibe e o vemurafenibe, foi significativo no avanço científico do tratamento do melanoma, resultando em respostas antitumorais elevadas entre os indivíduos com tumores BRAFV600E positivos (CESI *et al.*, 2017).

O Dabrafenib é um inibidor competitivo da adenosina trifosfato que inibe de forma seletiva a o BRAF V600E de maneira potente. A partir de análise pré- clínica realizada por Falchook *et al.*, (2012) foi possível observar que o Dabrafenib inibe o caminho do MAPK em melanomas BRAF V600E, levando à redução da proliferação celular e consequentemente da progressão do tumor. Estes apresentam como efeito colateral comum a manifestação cutânea suave e entre as principais limitações está a resistência adquirida (FALCHOOK *et al.*, 2012).

Como supracitado, a elucidação das vias moleculares evidencia o potencial para novas terapias com alvo molecular, como medicamentos que inibem a função do BRAF, afim de reduzir a morbidade causada por cirurgias de ressecção em ameloblastomas recorrentes e metastáticos. A US Food and Drug Administration aprovou o uso de duas medicações nas terapias moleculares direcionadas para a mutação do BRAF V600E: dabrafenibe e vemurafenibe para a mutação do BRAF (HAUSCHILD *et al.*, 2012).

Quadro 1 - Resumo dos relatos de casos usando inibidores BRAF para Ameloblastomas com mutação BRAF V600E.

AUTOR/ ANO	CURSO DA DOENÇA	TRATAMENTO ANTERIOR	MUTAÇÃO DETECTADA	TERAPIA DIRECIONADA	RESULTADO
Das <i>et al.</i> , 2016	Recidiva de tumores e fratura patológica	Ressecção cirúrgica	BRAF V600E (alelo PCR-específico)	Dabrafenib 150 mg PO duas vezes ao dia	Desenvolvimento de queratose actínica na face, costas, couro cabeludo e espessamento da voz. Acompanhamento por 16 semanas, o tamanho do tumor diminuiu notavelmente.
Faden D. L. e Algazi A. 2017	Dois recidivas, impróprias para cirurgia	Cirurgia consecutiva	BRAF V600E	Dabrafenib 75mg duas vezes ao dia	Acompanhamento por 12 semanas; o tumor diminuiu de tamanho

Fernandes <i>et al.</i> , 2018.	Recidiva tumoral por cirurgia conservadora durante 16 anos, metástases no seio cavemoso e extensão tumoral até a órbita	Ressecção cirúrgica e Radioterapia	BRAF V600E (alelo PCR-específico)	Vemurafenib 960 mg PO duas vezes ao dia e analgésico	Diminuição do tamanho do tumor com anorexia, náusea e fadiga. Acompanhamento por 11 semanas; assintomático com tolerância ao tratamento.
Broudic-Guibert <i>et al.</i> , 2019.	AME foi diagnosticada há 31 anos com recida 11 anos após a cirurgia. Metástase pulmonar relatada 19 - anos atrás	Ressecção cirúrgica.	BRAF V600E	Inicialmente, o Vemurafenib 960mg mandou diminuir a 480mg mais tarde.	Após 26 meses de acompanhamento, revelou uma melhora acentuada na função respiratória com uma diminuição <u>da dispneia</u> (critério RECIST).

Fonte: Adaptado de SHI *et al.* (2021)

A partir da literatura disponível foi possível avaliar a relevância destes medicamentos, tanto em estudos *in vitro*, como em relatos de casos que evidenciam a eficácia clínica do uso de inibidores BRAF para pacientes com mutações BRAF V600E. Os quatro casos resumidos na Tabela 1 com resultados de terapias direcionadas utilizando inibidores de BRAF no amelanocitoma com mutações de BRAF V600E presumem ser efetivos. Dos quatro casos relatados na revisão de literatura a partir do uso da terapia molecular orientada, todos apresentaram amelanocitoma recorrente (BROUDIC- GUIBERT *et al.*, 2019; FADEN *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2018; TAN *et al.*, 2016). Todos os casos apresentaram regressão significativa e redução da sintomatologia após 16 semanas a 26 meses de tratamento.

Tan *et al.*, (2016) relataram um caso em que a monoterapia molecular direcionada neoadjuvante realizada por um período de 16 semanas, com redução considerável do tumor que subsequentemente fora submetido à ressecção radical da lesão remanescente. Os autores concluíram que a monoterapia com neoadjuvante molecular direcionado a BRAF para o amelanocitoma pode ser útil em cenários clínicos de amelanocitoma primário, o que pode reduzir a extensão da cirurgia quando as opções cirúrgicas são inicialmente limitadas em função da extensão do tumor. Já Faden, Algazi (2017) relataram caso de mulher de 83 anos sem metástase, no entanto com duas recorrências do tumor que, devido à extensão, foi considerado inoperável. A paciente foi submetida à monoterapia, com o Dabrafenibe a 75mg duas vezes ao dia por um período de doze semanas, resultando em regressão tumoral satisfatória nos sítios recorrentes. Ambos os autores concluíram que tanto a terapia combinada BRAF/MEK, como a monoterapia BRAF obtiveram resultados satisfatórios na redução do amelanocitoma e podem ser úteis em cenários

clínicos de ameloblastomas recorrentes e/ou metastáticos.

A desvantagem das monoterapias com inibidores de BRAF é que há a possibilidade do rápido desenvolvimento de resistência adquirida. A monoterapia, com agente único inibidor de BRAF pode resultar no desenvolvimento de resistência, podendo resultar no desenvolvimento de tumores epidérmicos, mediante ativação compensatória da via MAPK pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (HEIKINHEIMO *et al.*, 2015; KURPPA *et al.*, 2014; ROBERT *et al.*, 2015).

Kaye *et al.*, (2015) relataram um caso de homem de 40 anos de idade com metástase tumoral em região bilateral de pescoço e no pulmão, submetido à duas ressecções cirúrgicas sem sucesso, visto as recidivas em 13, 9 e 7 anos desde o diagnóstico. Para o tratamento foi realizada a terapia combinada com Dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia e Trametinibe 2mg uma vez ao dia por um período de vinte semanas, resultando em regressão tumoral considerável nos sítios recorrente e metastáticos.

Descobriu-se que a terapia combinada com inibidor de BRAF e inibidor de MEK pode prorrogar o desenvolvimento de resistência adquirida e reduzir a possibilidade do desenvolvimento de tumores na pele por indução do inibidor BRAF (TORRES-COLLADO *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que o ameloblastoma é um tumor odontogênico benigno invasivo, infiltrativo e agressivo, com a prevalência da mutação genética BRAF V600E. Embora as descobertas sejam preliminares, racionalizou a evolução de novas alternativas de tratamentos conservadores para o ameloblastoma e indicam a utilidade das características moleculares para a escolha de uma terapia alvo.

Com base nas evidências limitadas disponíveis, a terapia alvo inibidora de BRAF nos ameloblastomas com mutação BRAF V600E mostrou ser uma alternativa de tratamento relevante em determinadas situações clínicas do ameloblastoma, e podem ser úteis em cenários clínicos de ameloblastomas recorrentes e/ou metastáticos. Portanto, as respostas analisadas nos casos estudados evidenciam o potencial benefício da terapia alvo ao BRAF em ameloblastomas com mutação BRAF V600, onde os efeitos colaterais mostraram-se reduzidos quando comparados à notável redução dos tumores e, entre os desafios observados para a inserção da terapia alvo com os inibidores seletivos de BRAF, notou-se a resistência adquirida, que pode ser prorrogada pela terapia combinada com inibidor de BRAF e MEK. Por fim, é fundamental o aprofundamento em nível clínico e molecular para o avanço na precisão do manejo do ameloblastoma.

REFERÊNCIAS

- ABE, M *et al.*, (2018). A turning point in therapy for ameloblastomas. **Oral Oncol**, 80, 9596.
- ANYANECHI, C. E.; SAHEEB, B. D. A review of 156 odontogenic tumours in Calabar, Nigeria. **Ghana medical journal**, v. 48, n. 3, p. 163-167, 2014.
- BASSEY, G. O *et al.*, Maxillofacial tumors and tumor-like lesions in a Nigerian teaching hospital: an eleven year retrospective analysis. **African health sciences**, v. 14, n. 1, p. 56-63, 2014.
- BRASIL. **Terapia-alvo e Imunoterapia para o Tratamento de Primeira Linha do Melanoma Avançado não-cirúrgico e Metastático**. Brasília: CONITEC, 2020.
- BROUDIC-GUIBERT, M. *et al.*, (2019). Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report. **Journal of medical case reports**, 13(1), 245.
- BROWN, N. A. *et al.*, Activating FGFR2-RAS-BRAF mutations in ameloblastoma. **Clin Cancer Res**. 2014; 20:5517-26.
- BROWN, N.A.; BETZ, B.L. Ameloblastoma: a review of recent molecular pathogenetic discoveries. **Biomarkers in cancer**, v. 7, n. Suppl 2, p. 19, 2015.
- BROWN, N. A. *et al.*, (2015). Evaluation of allele-specific PCR and immunohistochemistry for the detection of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia. **Am J Clin Pathol** 143: 89-99.
- BRUNET, M. *et al.* (2019). Enabling Precision Medicine for Rare Head and Neck Tumors: The Example of BRAF/MEK Targeting in Patients With Metastatic Ameloblastoma. **Frontiers in oncology**, 9, 1204.
- BRUNNER, P. *et al.* BRAF p. V600E mutations are not unique to ameloblastoma and are shared by other odontogenic tumors with ameloblastic morphology. **Oral Oncol** 2015; 51:e77e8.
- CESI, G. *et al.* (2017). ROS production induced by BRAF inhibitor treatment rewires metabolic processes affecting cell growth of melanoma cells. **Molecular Cancer**, 16(1).
- DERAKHSHAN, S. *et al.* (2020). High frequency of BRAF V600E mutation in Iranian population ameloblastomas. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, 25(4), e502-e507.
- DINIZ, M. G. *et al.* Assessment of BRAF-V600E and SMOF412E mutations in epithelial odontogenic tumours. **Tumor Biol**. 2015; 36:5649-53.
- DO CANTO, A. M. *et al.* Immunohistochemical biomarkers in ameloblastomas. **Acta Odontol Scand**. 2016;74(8):585- 590.
- DO CANTO, A. M. *et al.* (2019). Immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in ameloblastomas. **Clinical oral investigations**, 23(2), 779-784.
- FADEN, D. L.; ALGAZI, A. (2017). Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF- targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. **Journal of the National Cancer Institute**, 109(1), djw190.

- FALCHOOK, G. S. *et al.* Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. **Lancet**. 2012;379(9829):1893–1901
- FERNANDES, G S. *et al.* Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. **BMC Cancer** 18, 887 (2018).
- GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, R. *et al.* Current concepts in ameloblastoma-targeted therapies in B-raf proto-oncogene serine/threonine kinase V600E mutation: Systematic review. **World J Clin Oncol** 2020; 11(1): 31-42.
- GÜLTEKIN, S. *et al.* The landscape of genetic alterations in ameloblastomas relates to clinical features. **Virchows Archiv**, v. 472. p. 807–814, 2018.
- HAUSCHILD, A. *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. **Lancet** 2012; 380:358e65.
- HEIKINHEIMO, K. *et al.* Novel targets for the treatment of ameloblastoma. **Journal of dental research**, v. 94, n. 2, p. 237-240, 2015.
- HIRSCHHORN, A. *et al.* Upfront rational therapy in BRAF V600E mutated pediatric ameloblastoma promotes ad integrum mandibular regeneration. **J Tissue Eng Regen Med** 2021; 15:1155-61.
- KAYE, F. J. *et al.* Clinical and radiographic response with combined BRAF- targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. **J Natl Cancer Inst** 2015; 107:378.
- KURPPA, K. J. *et al.* High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. **The Journal of pathology**, v. 232, n. 5, p. 492-498, 2014.
- LIMPIN, E. T. *et al.* (2022). Metastasizing ameloblastoma of the breast: A case report. **International journal of surgery case reports**, 101, 107800.
- LONG, G. V. *et al.* (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. **The Lancet**, 386(9992), 444–451.
- LUGOWSKA, I. *et al.* (2015). Trametinib: A MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. **In OncoTargets and Therapy** (Vol. 8, pp. 2251–2259).
- MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA. 2015. Disponível em: <<http://mocbrasil.com/moc-drogas/>>.
- NEVILLE, Brad. **Patologia oral e maxilofacial**. Elsevier Brasil, 2016.
- PEREIRA, N.B. *et al.* BRAFV600E mutation in the diagnosis of unicystic ameloblastoma. **J Oral Pathol Med**. 2016;45:780–785.
- REGEZI, J.A; SCIUBA, J.J; JORDAN R.C.K. **Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas**. 6ª edição. Capítulo 11: 270-276. Elsevier, 2013.
- ROBERT, C. *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and

trametinib. **N Engl J Med** 2015;372(1):30-9.

SHI, H.A. *et al.* Ameloblastoma: A succinct review of the classification, genetic understanding and novel molecular targeted therapies. **Surgeon.** 2021;19(4):238-243.

SHIRSAT, P.M. *et al.* Low frequency of BRAF V600E immunoexpression in mandibular ameloblastomas: An institutional study. **Journal of oral and maxillofacial pathology.** vol. 22,3 (2018): 353-359.

SOLUK-TEKKEPÝN, M.; WRIGHT, J. M. The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: **A Summary of the Changes of the 2017** (4th) Edition. 2017.

SOSMAN, J.A. *et al.* Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. **N Engl J Med.** 2012;366(8):707-714.

SOZZI, D. *et al.* Effectiveness of Resective Surgery in Complex Ameloblastoma of the Jaws: A Retrospective Multicenter Observational Study. **Cancers.** 2022; 14(19):4608.

SWEENEY, R. T. *et al.* Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. **Nat Genet.** 2014; 46:722-5.

TAN, S. *et al.* (2016). BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology,** 122(1), e5-e7.

THOTA, R.; JOHNSON, D. B.; SOSMAN, J. A. (2015). Trametinib in the treatment of melanoma. **Expert Opinion on Biological Therapy,** 15(5), 735- 747.

TORRES-COLLADO, A.X.; KNOTT, J.; JAZIREHI, A.R. Reversal of Resistance in Targeted Therapy of Metastatic Melanoma: Lessons Learned from Vemurafenib (BRAF^{V600E}-Specific Inhibitor). **Cancers** 2018, 10, 157.

VALDÉZ, F. J. E. *et al.* Physiological bone regeneration in mandibular ameloblastoma with conservative management, follow-up of 8 years. **Alert, Scientific Journal of the National Institute of Health,** [S. l.], v. 3, n. 2, p. 50- 56, 2020.

YOITHAPPRAHUNATH, T. R. *et al.* Meta-terminology of ameloblastoma. **J Pharm Bioall Sci** 2019; 11:S140-5.

YUSOF, M. N.; CH'NG, E. S.; RADHIAH, ABDU.; RAHMAN, N. BRAF V600E

Mutation in Ameloblastoma: A Systematic Review and Meta- Analysis. **Cancers** 2022, 14, 5593.