



Caso clínico

Vemurafenib en el tratamiento de glioblastoma con mutación *BRAF* V600: a propósito de un caso



Irene de la Fuente Villaverde^{a,*}, Alicia Caso González^a, Mónica Carbajales Álvarez^a, Alba Martínez Torrón^a, Sergio Fernández Lastras^a, Juan Lyuis García Llano^b y Ana Lozano Blázquez^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de enero de 2025

Aceptado el 22 de marzo de 2025

On-line el 8 de mayo de 2025

Palabras clave:

Vemurafenib

Glioblastoma

BRAF V600

Efectividad

R E S U M E N

Introducción: el glioblastoma es uno de los tumores cerebrales primarios más agresivos y de peor pronóstico, con escasas opciones terapéuticas en la actualidad. Vemurafenib es un inhibidor de cinasas que demostró eficacia en ensayos clínicos en el tratamiento de algunos tumores con mutación *BRAF* V600. Su experiencia de uso en glioblastomas es muy limitada.

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de glioblastoma con mutación *BRAF* V600 que progresó a la terapia estándar. Tras el inicio del tratamiento con vemurafenib en junio de 2022, la paciente mantiene buena situación clínica y la enfermedad se mantiene estable, sin objetivarse progresión al día de hoy.

Discusión: existe poca bibliografía que avale la eficacia de vemurafenib en glioblastomas *BRAF* 600 mutados. Los datos publicados sugieren resultados prometedores, aunque la supervivencia en estos pacientes sigue siendo baja. La supervivencia libre de progresión de esta paciente es una de las más largas documentadas hasta la fecha. © 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Vemurafenib for the treatment of *BRAF* V600 mutated glioblastoma: A case report

A B S T R A C T

Introduction: Glioblastoma is one of the most aggressive primary brain tumors with the worst prognosis. Few therapeutic options are currently available. Vemurafenib is a kinase inhibitor that demonstrated efficacy in clinical trials for the treatment of tumors with *BRAF* V600 mutation. Its experience of use in glioblastomas is very limited.

We present the case of a patient diagnosed with *BRAF* V600 mutated glioblastoma who progressed to standard therapy. After starting treatment with vemurafenib in June 2022, the patient currently maintains a good clinical situation and the disease remains stable, with no progression observed.

Discussion: There is little literature supporting the efficacy of vemurafenib in *BRAF* 600 mutated glioblastomas. Published data suggest promising results, although survival in these patients remains low. This patient's progression-free survival is one of the longest documented to date.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Vemurafenib

Glioblastoma

BRAF V600

Effectiveness

Introducción

El glioblastoma (GBM) es un tipo histológico de tumor cerebral maligno que pertenece al grupo de los gliomas. Es uno de los tumores

cerebrales primarios más agresivos y de peor pronóstico, con una incidencia de 6 casos por cada 100.000 habitantes, siendo más común en los hombres. Entre los distintos factores que influyen en su pronóstico cabe destacar las alteraciones genéticas y moleculares, que van a afectar a la elección del tratamiento más adecuado^{1,2}.

El tratamiento de primera línea del GBM (esquema Stupp) consiste en la resección máxima de la lesión, seguida de quimiorradioterapia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irenus18@gmail.com (I. de la Fuente Villaverde).

con temozolomida y, posteriormente, 6 ciclos de temozolomida. En recidivas, lomustina ha mostrado una modesta eficacia. También se emplea bevacizumab en monoterapia, aunque no demostró beneficios en la supervivencia global (SG)^{2–4}.

Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina cinasa BRAF que demostró eficacia en ensayos clínicos en el tratamiento de tumores con mutación BRAF V600. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico que presentan esta mutación⁵. En un estudio fase II, abierto, no aleatorizado, con diseño tipo *basket* (VE-BASKET)⁶ ($n = 122$), se evaluó la eficacia y seguridad de vemurafenib en tumores no melanoma con mutación BRAF V600 en 24 pacientes con diagnóstico de glioma recurrente (11 con glioma maligno difuso [GMD], de los cuales 6 eran GBM), ≥ 16 años y ECOG 0–2. La mediana general de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5,5 meses (IC 95%: 3,7–9,6); 5,3 meses (IC 95%: 1,8–12,9) en el subgrupo de GMD. La mediana de SG fue de 28,2 meses (IC 95%: 9,6–40,1); 11,9 meses (IC 95%: 8,3–40,1) en el subgrupo de GMD⁷.

Descripción del caso

Mujer de 50 años, diagnosticada de GBM grado IV en diciembre de 2021. En los estudios de biología molecular realizados se detecta mutación BRAF V600E y ausencia de metilación en el promotor de MGMT. Se establece como diagnóstico definitivo: GBM grado 4 IDH-wild-type, sin metilación MGMT, con mutación BRAF V600E.

En febrero 2022, tras resección quirúrgica parcial, la paciente inicia tratamiento de primera línea con quimiorradioterapia: temozolomida 75 mg/m² + radioterapia (60 Gy en 30 sesiones, del 02 de febrero al 17 de marzo de 2022). Posteriormente, continúa con temozolomida en monoterapia, recibiendo un único ciclo por objetivarse progresión tumoral en la resonancia magnética (RM) cerebral realizada en mayo. Se descarta tratamiento local en el comité multidisciplinar.

Con base en la literatura científica disponible, ante la aceptable situación clínica de la paciente, la presencia de la mutación BRAF V600E y la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas, se valora iniciar el tratamiento con vemurafenib.

Durante el proceso de valoración, y dada la situación de progresión en pruebas de imagen, la paciente recibe 2 ciclos de lomustina 75 mg/m².

Inicia tratamiento con vemurafenib 720 mg/12 h en junio de 2022, que mantiene hasta la actualidad. La paciente presentaba ECOG 1. La toxicidad principal con relación al tratamiento fue cutánea, con queratosis y verrugas víricas tratadas por dermatología. También presentó astenia moderada e hipersensibilidad a la luz y visión borrosa (alteraciones oculares que se asociaron al uso crónico de corticoides).

Todas las RM cerebrales realizadas hasta la fecha desde el inicio de tratamiento con vemurafenib objetivan enfermedad estable (EE) (la última realizada en enero de 2025).

Actualmente, la paciente mantiene estabilidad clínica, siendo la toxicidad fundamental la astenia.

Discusión

El pronóstico de los GBM con el tratamiento estándar es desfavorable. La mediana de SG se sitúa entre los 14 y 18 meses. En el caso de GBM recurrente, la mediana de SLP con el tratamiento habitual es de 9 semanas. No se ha demostrado beneficio en SG de segundas intervenciones terapéuticas⁷.

La presencia de mutaciones ofrece alternativas terapéuticas individualizadas, que permiten dirigir el tratamiento y aumentar la supervivencia. La incidencia de la mutación BRAF V600 en tumores cerebrales es muy variable, dependiendo del subtipo histológico. En GBM es muy baja y difícilmente detectable, hallándose en tan solo el 1–2% de los pacientes diagnosticados⁸.

Los inhibidores BRAF han demostrado eficacia en algunos tumores que pueden expresar mutaciones oncogénicas en BRAF, como

melanoma y cáncer de pulmón. Actúan inhibiendo la vía RAS/RAF/MEK/ERK, implicada en el crecimiento y proliferación de las células tumorales^{5,6}.

La combinación de dabrafenib (inhibidor BRAF) y trametinib (inhibidor MEK) en GBM en adultos ha sido evaluada en un estudio fase II, abierto, multicéntrico y de diseño tipo *basket*. La mediana de SLP en la cohorte de glioma de alto grado fue de 3,8 meses (IC 95%: 1,8–9,2); la mediana de SG 17,6 meses (IC 95%: 9,5–45,2)⁹.

Aunque no existe ningún ensayo clínico que evalúe la eficacia de vemurafenib en GBM recurrente BRAF V600 mutados, los hallazgos del estudio VE-BASKET sugieren resultados prometedores, si bien la supervivencia continúa siendo baja. El número de pacientes incluido con GBM fue muy reducido, pero dada la poca incidencia de la mutación en este tipo de tumores podría considerarse un tamaño muestral adecuado. De los 11 pacientes con GMD, uno obtuvo respuesta parcial, 5 EE, 3 progresaron y en 2 no hay datos. El mayor periodo de tiempo alcanzado en EE fue de 12,9 meses. En el estudio se concluyó que los pacientes con gliomas de bajo grado respondían mejor que los de alto grado a vemurafenib⁷.

Como limitaciones del estudio, cabe destacar que, al tratarse de un estudio multicohorte que incluía tumores de distintos tipos histológicos, algunas características podrían haber sido subóptimas para la correcta evaluación de la respuesta en pacientes con GBM⁷.

Existen publicados casos clínicos sobre el tratamiento con vemurafenib en GBM en adultos que respaldan los resultados de este estudio. Entre otros, Zhiying et al. describieron el caso de un varón con GBM epitelioide recurrente que mantuvo EE 15 meses¹⁰.

En el caso de esta paciente se optó por monoterapia con vemurafenib frente a dabrafenib-trametinib o vemurafenib-cobimetinib por la situación clínica. Actualmente mantiene EE sin objetivarse progresión 31 meses después de haber iniciado tratamiento con vemurafenib, siendo una de las SLP más largas documentadas hasta la fecha en el tratamiento de GBM recurrente con vemurafenib. Además, mantiene aceptable situación clínica y la toxicidad ha sido tolerable.

La ausencia de alternativas terapéuticas y el mal pronóstico del GBM hacen necesario que se busquen nuevas terapias dirigidas con el objetivo de aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Consentimiento informado

Los autores declaran que se obtuvo el consentimiento informado de la paciente para la publicación de este caso clínico.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación.

Declaración de autoría

Irene de la Fuente Villaverde fue la autora principal y contribuyó en todos los procesos. Alicia Caso González y Mónica Carbajales Álvarez participaron en la concepción y diseño del trabajo, recogida de datos y la escritura del caso. Alba Martínez Torrón, Sergio Fernández Lastras y Juan Luis García Llano contribuyeron a la recogida de datos y revisión crítica del trabajo. Ana Lozano Blázquez participó en el proceso de escritura y aprobó la versión final para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Irene de la Fuente Villaverde: Writing – review & editing, Writing – original draft, Project administration, Investigation, Data curation. **Alicia**

Caso González: Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Data curation. **Mónica Carbajales Álvarez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Resources, Data curation. **Alba Martínez Torrón:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Sergio Fernández Lastras:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Juan Luis García Llano:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Ana Lozano Blázquez:** Writing – review & editing, Validation, Supervision.

Bibliografía

1. Szklener K, Mazurek M, Wieteska M, Waclawska M, Bilski M, Mańdziuk S. New directions in the therapy of glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21):5377.
2. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20:22–8.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers. Versión 3.2024. [Internet]. [consultado 11 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.
4. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:170–86.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica vemurafenib (Zelboraf®). [Internet]. [consultado 11 Nov 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12751001/FT_12751001.html.
6. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726–36.
7. Kaley T, Touat M, Subbiah V, Hollebecque A, Rodon J, Lockhart AC, et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: results from the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3477–84.
8. Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implications of BRAF V600E mutation in gliomas: molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol*. 2023;12:1067252.
9. Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos FYFL, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):53–64.
10. Zhiying L, Haiyan X, Runwei Y, Zhiyong L, Haojie Z, Zhang Z, et al. Effective treatment of a BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma patient by vemurafenib: a case report. *Anti-Cancer Drugs*. 2022;33(1):100–4.