

OSTEOSSARCOMA MAXILOFACIAL E BIOMARCADORES MOLECULARES: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE, ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, HISTOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS — REVISÃO DE LITERATURA

MAXILLOFACIAL OSTEOSARCOMA AND MOLECULAR BIOMARKERS: ADVANCES IN EARLY DIAGNOSIS, CLINICAL, RADIOGRAPHIC, HISTOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS — A LITERATURE REVIEW

OSTEOSARCOMA MAXILOFACIAL Y BIOMARCADORES MOLECULARES: AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ, ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS, HISTOPATOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS — REVISIÓN DE LA LITERATURA

Bruna Mabilly Dias¹
Adeline Limberger²
Amanda Ithaides Crespi³
Matheus Francener⁴
Katiuscia Zago⁵
Ana karolina Matos⁶

RESUMO: O osteossarcoma maxilofacial é uma neoplasia maligna óssea rara e biologicamente heterogênea, caracterizada pela produção de matriz osteoide por células tumorais e por significativa complexidade diagnóstica. Embora represente uma pequena parcela dos osteossarcomas, quando acomete a maxila e a mandíbula apresenta características clínicas, radiográficas e evolutivas distintas daquelas observadas nos ossos longos. A apresentação clínica pouco específica pode contribuir para atrasos no diagnóstico, tornando necessária a integração entre avaliação clínica, métodos de diagnóstico por imagem, exame histopatológico e investigação molecular. Nesse contexto, os biomarcadores moleculares vêm sendo estudados como ferramentas capazes de complementar os métodos diagnósticos convencionais, possibilitando a identificação de alterações relacionadas à carcinogênese, progressão tumoral, invasividade, metástase e resposta ao tratamento. Entre os potenciais marcadores investigados destacam-se alterações em genes relacionados ao controle do ciclo celular e à reparação do DNA, proteínas associadas à proliferação celular, fatores angiogênicos e moléculas de RNA não codificante, especialmente os microRNAs. Estudos também sugerem que biomarcadores circulantes podem apresentar potencial para auxiliar na estratificação prognóstica e no acompanhamento de pacientes. Entretanto, apesar dos avanços na caracterização molecular do osteossarcoma, a utilização desses marcadores na prática clínica ainda é limitada pela heterogeneidade tumoral, pelo pequeno número de estudos específicos envolvendo lesões maxilofaciais e pela necessidade de validação em populações maiores. Assim, esta revisão de literatura tem como objetivo analisar os principais aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos e terapêuticos do osteossarcoma maxilofacial, com ênfase nas evidências atuais sobre biomarcadores moleculares e sua possível contribuição para o diagnóstico precoce, prognóstico e desenvolvimento de estratégias terapêuticas individualizadas.

Palavras-chave: Osteossarcoma. Maxilares. Neoplasias de cabeça e pescoço. Biomarcadores moleculares. Diagnóstico precoce. Diagnóstico por imagem.

¹Graduada em odontologia na Universidade paranaense UNIPAR.

²Graduada em odontologia no Centro Universitário Univel.

³Graduada em odontologia no Centro Universitário Univel.

⁴Graduado em odontologia no Centro Universitário Univel.

⁵Especialista em cirurgia bucomaxilofacial na Unioeste.

⁶Graduada em odontologia na UNIOESTE.

ABSTRACT: Maxillofacial osteosarcoma is a rare and biologically heterogeneous malignant bone neoplasm characterized by the production of osteoid matrix by malignant cells and significant diagnostic complexity. Although it represents a small proportion of osteosarcomas, tumors affecting the maxilla and mandible present clinical, radiographic, and biological characteristics that may differ from those observed in long bones. Nonspecific clinical manifestations may contribute to diagnostic delays, emphasizing the importance of integrating clinical examination, imaging methods, histopathological evaluation, and molecular investigation. In this context, molecular biomarkers have emerged as promising complementary tools for identifying alterations associated with tumor development, progression, invasion, metastasis, prognosis, and therapeutic response. Among the biomarkers investigated are alterations involving genes related to cell-cycle regulation and DNA repair, as well as microRNAs, circular RNAs, proteins, and circulating tumor-derived molecules. Recent studies suggest that these biomarkers may contribute to risk stratification, prognostic assessment, and disease monitoring. However, their clinical application remains limited by tumor heterogeneity, the small number of studies specifically addressing maxillofacial osteosarcoma, and the lack of standardized validation protocols. Therefore, this literature review aims to analyze the main clinical, radiographic, histopathological, and therapeutic aspects of maxillofacial osteosarcoma, emphasizing current evidence regarding molecular biomarkers and their potential contribution to early diagnosis, prognostic assessment, and the development of individualized therapeutic strategies.

Keywords: Osteosarcoma. Maxillofacial region. Head and neck neoplasms. Molecular biomarkers. Early diagnosis. Diagnostic imaging.

RESUMEN: El osteosarcoma maxilofacial es una neoplasia ósea maligna poco frecuente y biológicamente heterogénea, caracterizada por la producción de matriz osteoide por células tumorales y por una importante complejidad diagnóstica. Aunque representa una pequeña proporción de los osteosarcomas, los tumores que afectan al maxilar y la mandíbula presentan características clínicas, radiográficas y biológicas que pueden diferir de aquellas observadas en los huesos largos. Las manifestaciones clínicas inespecíficas pueden contribuir al retraso diagnóstico, lo que resalta la importancia de integrar el examen clínico, los métodos de diagnóstico por imagen, la evaluación histopatológica y la investigación molecular. En este contexto, los biomarcadores moleculares han surgido como herramientas complementarias prometedoras para la identificación de alteraciones relacionadas con el desarrollo tumoral, la progresión, la invasión, la metástasis, el pronóstico y la respuesta terapéutica. Entre los biomarcadores investigados se encuentran alteraciones en genes relacionados con la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN, además de microARN, ARN circulares, proteínas y moléculas circulantes derivadas del tumor. Estudios recientes sugieren que estos biomarcadores pueden contribuir a la estratificación del riesgo, la evaluación pronóstica y el seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, su aplicación clínica todavía está limitada por la heterogeneidad tumoral, el reducido número de estudios específicamente dirigidos al osteosarcoma maxilofacial y la ausencia de protocolos de validación estandarizados. Por lo tanto, esta revisión de la literatura tiene como objetivo analizar los principales aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos y terapéuticos del osteosarcoma maxilofacial, con énfasis en las evidencias actuales sobre los biomarcadores moleculares y su potencial contribución al diagnóstico precoz, la evaluación pronóstica y el desarrollo de estrategias terapéuticas individualizadas.

Palabras clave: Osteosarcoma. Región maxilofacial. Neoplasias de cabeza y cuello. Biomarcadores moleculares. Diagnóstico precoz. Diagnóstico por imagen.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço compreende um grupo heterogêneo de neoplasias que acometem diferentes estruturas anatômicas, incluindo cavidade oral, orofaringe, nasofaringe,

hipofaringe, laringe e regiões associadas. A diversidade anatômica e molecular desses tumores representa um importante desafio diagnóstico e terapêutico, especialmente porque diferentes neoplasias podem apresentar manifestações clínicas semelhantes. Nesse cenário, a investigação de alterações moleculares tem adquirido relevância crescente, uma vez que determinados genes, proteínas e moléculas reguladoras podem estar relacionados à iniciação, progressão e comportamento biológico das neoplasias. Estudos recentes demonstram que biomarcadores moleculares podem apresentar potencial diagnóstico, prognóstico e preditivo, embora sua aplicação clínica ainda dependa de validação e padronização. (VAKILI et al., 2024).

Entre as neoplasias malignas que podem acometer a região maxilofacial encontra-se o osteossarcoma, um tumor mesenquimal caracterizado pela produção de osteoide ou tecido ósseo neoplásico. Embora seja considerado o principal tumor maligno primário do tecido ósseo, sua ocorrência nos maxilares é incomum e apresenta particularidades epidemiológicas e biológicas em relação aos osteossarcomas dos ossos longos. Os tumores dos maxilares tendem a ocorrer em pacientes mais velhos, apresentam distribuição anatômica própria e podem manifestar comportamento clínico distinto, o que reforça a necessidade de estudos específicos para essa localização. (LIU et al., 2024; OLIVEIRA et al., 2024).

O osteossarcoma maxilofacial pode acometer tanto a mandíbula quanto a maxila e, inicialmente, apresentar manifestações relativamente inespecíficas. Aumento de volume, dor, alterações na mobilidade dentária, parestesia, assimetria facial, ulceração e alterações periodontais podem estar presentes, podendo ser confundidos com processos odontogênicos ou outras condições benignas. Essa sobreposição clínica constitui um dos fatores que podem dificultar o reconhecimento inicial da doença. Em estudo retrospectivo envolvendo casos de osteossarcoma dos maxilares, foram observadas alterações como aumento de volume, aspecto avermelhado e ulceração, enquanto os exames radiográficos demonstraram predominantemente lesões mistas, além de reabsorção ou deslocamento dentário, espessamento do espaço periodontal, erosão do canal mandibular e reação periosteal em raios de sol. (OLIVEIRA et al., 2024).

Do ponto de vista radiográfico, a diversidade de apresentações do osteossarcoma maxilofacial torna a avaliação por imagem fundamental para a determinação da extensão da lesão e para o estabelecimento das hipóteses diagnósticas. Radiografias convencionais, tomografia computadorizada e ressonância magnética podem contribuir para a avaliação da destruição óssea, mineralização da matriz tumoral, comprometimento de estruturas anatômicas

adjacentes e extensão para tecidos moles. Entretanto, os achados radiográficos isoladamente não são suficientes para confirmar a malignidade, sendo necessária a correlação com dados clínicos e histopatológicos. A literatura reforça que o diagnóstico do osteossarcoma dos maxilares deve resultar da integração entre avaliação clínica, exames de imagem e análise microscópica. (LIU et al., 2024).

A confirmação histopatológica permanece essencial para o diagnóstico definitivo. O principal critério morfológico consiste na identificação de osteoide produzido diretamente pelas células neoplásicas. De acordo com a matriz predominante, o osteossarcoma convencional pode apresentar padrões osteoblástico, condroblástico ou fibroblástico, além de outras variantes histológicas. A heterogeneidade morfológica pode dificultar a interpretação de pequenas amostras, tornando importante a correlação entre os achados microscópicos, radiográficos e clínicos.

Apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico, o reconhecimento precoce do osteossarcoma continua sendo um desafio. A natureza pouco específica de algumas manifestações iniciais e a baixa frequência da doença podem levar o paciente a procurar inicialmente atendimento odontológico por queixas aparentemente comuns. Dessa forma, o cirurgião-dentista apresenta papel relevante na identificação de alterações suspeitas, especialmente quando há aumento de volume persistente, mobilidade dentária sem causa periodontal evidente, dor inexplicada, parestesia ou alterações radiográficas incompatíveis com processos odontogênicos habituais.

Paralelamente aos métodos convencionais, o conhecimento acerca da biologia molecular do osteossarcoma tem avançado consideravelmente. Alterações genéticas e epigenéticas envolvendo mecanismos relacionados ao controle da proliferação celular, apoptose, reparo do DNA, diferenciação osteogênica, angiogênese e interação com o microambiente tumoral têm sido descritas na literatura. Estudos de genômica e proteômica identificaram diferentes proteínas e alterações moleculares potencialmente relacionadas à formação e progressão tumoral, incluindo componentes associados às vias de sinalização celular, adesão, migração, invasão e regulação do ciclo celular. (KATHIRESAN et al., 2024).

Nesse contexto, os biomarcadores moleculares constituem uma área de crescente interesse. Biomarcadores podem ser definidos, de maneira geral, como características biológicas mensuráveis capazes de fornecer informações sobre processos fisiológicos ou patológicos. No câncer, sua investigação pode contribuir para diferentes etapas do cuidado, desde a identificação

de alterações associadas à doença até a avaliação do prognóstico e da resposta terapêutica. No osteossarcoma, pesquisas têm investigado proteínas, alterações genéticas, microRNAs, long non-coding RNAs, circular RNAs e outros componentes moleculares como possíveis marcadores de comportamento tumoral. (ABBoud et al., 2026; KATHIRESAN et al., 2024).

Entre os biomarcadores estudados, os microRNAs apresentam particular interesse por participarem da regulação pós-transcricional da expressão gênica. Alterações em seus níveis de expressão podem estar relacionadas à proliferação, diferenciação, apoptose, invasão e resistência ao tratamento. Uma meta-análise que avaliou microRNAs como possíveis marcadores diagnósticos do osteossarcoma encontrou resultados promissores para sua capacidade de discriminar indivíduos com a doença de indivíduos saudáveis, embora a heterogeneidade dos estudos demonstre a necessidade de pesquisas adicionais antes de sua incorporação à prática clínica. (WANG et al., 2017).

Além do potencial diagnóstico, os microRNAs e outros marcadores moleculares também vêm sendo investigados quanto à capacidade de prever comportamento clínico e prognóstico. Meta-análise de microRNAs séricos demonstrou associação entre determinados perfis de expressão e parâmetros como sobrevida, estágio clínico e presença de metástases, sugerindo que marcadores circulantes podem futuramente contribuir para a estratificação de risco. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela devido à diversidade das metodologias empregadas e à necessidade de validação independente. (LUO et al., 2020).

No caso específico dos osteossarcomas da região oral e maxilofacial, a investigação molecular assume importância ainda maior devido à escassez de estudos e à possibilidade de diferenças biológicas em relação aos tumores localizados nos ossos longos. Uma revisão de escopo recente sobre alterações moleculares em osteossarcomas da região oral e maxilofacial destacou a relevância de compreender os mecanismos genéticos envolvidos na origem e progressão dessas neoplasias, bem como seu possível impacto no diagnóstico, prognóstico e desenvolvimento de terapias direcionadas.

Do ponto de vista terapêutico, o manejo do osteossarcoma maxilofacial geralmente requer abordagem multidisciplinar, considerando localização anatômica, extensão tumoral, grau histológico, possibilidade de ressecção com margens adequadas e presença de doença metastática. A cirurgia possui papel central no controle local, enquanto estratégias sistêmicas podem ser empregadas de acordo com as características da doença e protocolos institucionais. A localização na face acrescenta desafios relacionados à preservação de funções essenciais, como

mastigação, deglutição e fala, além da reconstrução estética e funcional. Assim, o planejamento terapêutico deve equilibrar controle oncológico e qualidade de vida. (LIU et al., 2024).

Diante desse panorama, a integração entre características clínicas, métodos de diagnóstico por imagem, avaliação histopatológica e investigação molecular pode representar um caminho relevante para o aprimoramento do diagnóstico e manejo do osteossarcoma maxilofacial. Embora os biomarcadores apresentem perspectivas promissoras, especialmente para diagnóstico, prognóstico e medicina de precisão, ainda existem limitações relacionadas à raridade da doença, ao tamanho reduzido das amostras e à heterogeneidade molecular dos tumores. Portanto, são necessários estudos clínicos e translacionais que validem esses marcadores em populações específicas de pacientes com osteossarcoma dos maxilares.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca do osteossarcoma maxilofacial, abordando seus principais aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos e terapêuticos, com ênfase nos avanços relacionados aos biomarcadores moleculares e em seu potencial para contribuir para o diagnóstico precoce, a avaliação prognóstica e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas.

METODOLOGIA

6

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas relacionadas ao osteossarcoma maxilofacial, com ênfase em seus aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos e terapêuticos, bem como no papel dos biomarcadores moleculares no diagnóstico precoce, na avaliação prognóstica e no acompanhamento da doença.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect e Google Scholar, considerando publicações disponíveis entre janeiro de 2017 e agosto de 2026. A definição desse intervalo temporal teve como finalidade contemplar a evolução recente do conhecimento sobre o osteossarcoma e, simultaneamente, preservar estudos anteriores considerados relevantes para a compreensão dos fundamentos clínico-patológicos e moleculares da doença. Foram priorizadas as publicações dos últimos cinco anos, correspondentes ao período de janeiro de 2021 a agosto de 2026, por representarem a produção científica mais contemporânea relacionada à caracterização molecular, aos biomarcadores e às estratégias diagnósticas e terapêuticas.

O período compreendido entre 2017 e 2020 foi mantido de forma complementar, mediante seleção de estudos que apresentassem relevância científica e caráter estruturante para a temática investigada. Esses trabalhos foram considerados particularmente importantes quando contribuíram para a compreensão de mecanismos moleculares, alterações genéticas e epigenéticas, biomarcadores ou aspectos clínico-patológicos que permanecem pertinentes à interpretação das evidências mais recentes. Dessa forma, a adoção de 2017 como marco inicial não teve como objetivo conferir o mesmo peso às publicações antigas e às evidências contemporâneas, mas possibilitar a recuperação de estudos fundamentais para a construção da base conceitual da revisão.

Foram utilizados, isoladamente e em diferentes combinações, descritores em português e inglês, incluindo: “osteossarcoma”, “osteossarcoma maxilofacial”, “osteossarcoma dos maxilares”, “osteosarcoma”, “jaw osteosarcoma”, “maxillofacial osteosarcoma”, “molecular biomarkers”, “biomarkers”, “early diagnosis”, “molecular alterations”, “microRNA”, “circRNA”, “TP53”, “MDM2”, “CDK4”, “prognosis” e “head and neck cancer”. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as características e os mecanismos de busca disponíveis em cada base de dados.

Foram incluídos artigos originais, estudos retrospectivos, revisões narrativas, revisões sistemáticas, revisões de escopo e estudos de caráter molecular que abordassem o osteossarcoma dos maxilares ou aspectos moleculares relevantes para o diagnóstico, prognóstico ou tratamento do osteossarcoma. Também foram considerados estudos sobre biomarcadores moleculares investigados em osteossarcomas de outras localizações anatômicas quando apresentavam informações potencialmente aplicáveis à compreensão dos tumores da região maxilofacial. Os estudos publicados entre 2017 e 2020 foram incluídos de maneira seletiva, quando apresentavam contribuição relevante para a fundamentação dos mecanismos moleculares, dos biomarcadores ou dos aspectos clínico-patológicos discutidos na revisão.

Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos sem relação direta com o objetivo proposto, publicações exclusivamente experimentais sem possibilidade de correlação com a temática clínica, trabalhos cujo foco estivesse restrito a outras neoplasias sem relação com o osteossarcoma e documentos sem informações metodológicas ou científicas suficientes para avaliação.

Após a identificação dos estudos potencialmente relevantes, realizou-se inicialmente a leitura dos títulos e resumos, seguida da avaliação do texto completo dos trabalhos considerados

pertinentes ao objetivo da revisão. As informações obtidas foram organizadas considerando quatro eixos principais: manifestações clínicas e características epidemiológicas; achados radiográficos e métodos de diagnóstico por imagem; características histopatológicas e alterações moleculares; e modalidades terapêuticas e fatores prognósticos.

Na análise molecular, foram priorizadas evidências relacionadas a alterações em genes supressores tumorais e reguladores do ciclo celular, especialmente TP53, MDM2 e CDK4, além de estudos envolvendo microRNAs, RNAs circulares, proteínas e potenciais biomarcadores circulantes. A interpretação dos resultados considerou as diferenças entre osteossarcomas dos ossos longos e aqueles localizados na região oral e maxilofacial, evitando a extrapolação direta de resultados sem considerar as particularidades anatômicas e biológicas dos tumores dos maxilares.

A análise dos estudos considerou ainda o nível de especificidade das evidências disponíveis para o osteossarcoma maxilofacial. Dessa forma, resultados provenientes de estudos realizados predominantemente em osteossarcomas de ossos longos foram utilizados como suporte para a compreensão dos mecanismos moleculares gerais da doença, enquanto os achados especificamente relacionados aos tumores dos maxilares foram priorizados na discussão das características clínicas, diagnósticas e prognósticas da localização maxilofacial. Essa distinção foi adotada em razão da menor disponibilidade de estudos específicos para essa região anatômica e da possibilidade de diferenças biológicas entre os tumores maxilofaciais e aqueles dos ossos longos.

8

Por se tratar de uma revisão de literatura baseada exclusivamente em dados publicados, não houve intervenção em seres humanos, coleta de material biológico ou acesso a informações individuais de pacientes. Dessa forma, não foram necessários procedimentos de recrutamento, aplicação de instrumentos clínicos ou coleta direta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Características clínicas do osteossarcoma maxilofacial

A análise da literatura demonstra que o osteossarcoma dos maxilares apresenta características clínicas distintas dos osteossarcomas que acometem predominantemente os ossos longos. Embora seja uma neoplasia rara, sua importância na Odontologia está relacionada à possibilidade de manifestações iniciais semelhantes às observadas em condições odontogênicas e periodontais, o que pode dificultar o reconhecimento da doença.

Entre as manifestações descritas encontram-se aumento de volume, dor, assimetria facial, mobilidade dentária, alterações na oclusão, parestesia e, em casos mais avançados, ulceração e comprometimento funcional. Estudos retrospectivos recentes demonstram que o aumento de volume constitui uma das manifestações mais frequentes, podendo ocorrer associado a alterações dentárias e ósseas.

A localização anatômica influencia diretamente a apresentação clínica. Lesões maxilares podem apresentar crescimento relativamente silencioso em razão da anatomia local e da disponibilidade de espaço, enquanto tumores mandibulares podem produzir alterações mais facilmente perceptíveis. Dessa maneira, a ausência de dor ou de sinais exuberantes não deve ser interpretada como indicativo de benignidade.

A baixa incidência do osteossarcoma maxilofacial também contribui para o desafio diagnóstico. Em comparação com doenças odontológicas comuns, a possibilidade de uma neoplasia óssea maligna tende a ser inicialmente menos considerada. Por essa razão, manifestações persistentes ou atípicas devem motivar investigação complementar, especialmente quando não respondem ao tratamento odontológico convencional.

3.2 Aspectos radiográficos e importância do diagnóstico por imagem

9

Os exames de imagem apresentam papel fundamental na avaliação do osteossarcoma maxilofacial, tanto para a identificação da lesão quanto para a determinação de sua extensão anatômica. Os estudos analisados demonstram que os achados radiográficos podem apresentar grande variabilidade, incluindo áreas radiolúcidas, radiopacas ou de aspecto misto, dependendo da quantidade e do padrão de mineralização da matriz tumoral.

Entre os achados descritos estão destruição óssea, alteração do espaço do ligamento periodontal, reabsorção ou deslocamento dentário, expansão cortical e reação periosteal. A chamada reação periosteal em “raios de sol” pode estar presente, porém sua ausência não exclui o diagnóstico.

A tomografia computadorizada apresenta importância particular na avaliação tridimensional da lesão, permitindo analisar cortical óssea, extensão da destruição e relação com estruturas anatômicas adjacentes. A ressonância magnética, por sua vez, apresenta maior utilidade na avaliação de tecidos moles e na determinação da extensão intramedular e extracortical do tumor. Assim, os métodos de imagem devem ser interpretados de forma complementar e associados aos achados clínicos e histopatológicos.

A literatura reforça, portanto, que nenhum achado radiográfico isolado apresenta especificidade suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo. O reconhecimento de padrões suspeitos, entretanto, pode acelerar o encaminhamento para investigação especializada e, conseqüentemente, reduzir atrasos diagnósticos.

3.3 Diagnóstico histopatológico

O diagnóstico definitivo do osteossarcoma permanece dependente da avaliação histopatológica. O principal elemento diagnóstico é a identificação de osteoide produzido diretamente pelas células malignas, característica que diferencia o osteossarcoma de diversas outras neoplasias ósseas.

Histologicamente, podem ser observados diferentes padrões de produção de matriz, incluindo componentes osteoblásticos, condroblásticos e fibroblásticos. A heterogeneidade morfológica pode representar dificuldade adicional, especialmente em amostras pequenas ou quando a quantidade de osteoide neoplásico é reduzida.

Estudos recentes envolvendo osteossarcomas dos maxilares demonstram diversidade histopatológica, com predominância variável dos subtipos de acordo com a população estudada. Uma investigação retrospectiva publicada em 2024 reforçou a necessidade de correlação entre características clínicas, radiográficas e patológicas para o estabelecimento do diagnóstico.

10

Dessa forma, a biópsia deve ser planejada de maneira adequada e realizada em conjunto com a equipe responsável pelo tratamento, considerando a localização e a extensão da lesão. A análise histopatológica continua sendo o padrão fundamental para confirmação diagnóstica, enquanto os métodos moleculares podem atuar como ferramentas complementares.

3.4 Alterações moleculares e potencial dos biomarcadores

Um dos principais avanços identificados na literatura recente está relacionado à caracterização molecular do osteossarcoma. Estudos demonstram que a doença apresenta elevada complexidade genética, envolvendo alterações em diferentes vias relacionadas à proliferação celular, reparo do DNA, apoptose, diferenciação osteogênica e interação com o microambiente tumoral.

No osteossarcoma da região oral e maxilofacial, uma revisão de escopo publicada recentemente identificou alterações moleculares envolvendo principalmente os genes TP53, MDM2 e CDK4, entre outros. O estudo reuniu 20 trabalhos e 68 casos de osteossarcoma

maxilofacial, demonstrando que as alterações moleculares podem contribuir para a compreensão da patogênese e do comportamento biológico dessas neoplasias.

O TP53 merece destaque por exercer importante função na manutenção da estabilidade genômica, controle do ciclo celular e indução de apoptose diante de danos ao DNA. Alterações nessa via podem favorecer a sobrevivência e expansão de células geneticamente instáveis.

A amplificação ou alteração de MDM2 também tem sido investigada devido à sua relação com a regulação negativa da atividade de p53. Da mesma forma, alterações envolvendo CDK4 podem contribuir para a desregulação da progressão do ciclo celular. Entretanto, a presença dessas alterações não deve ser interpretada isoladamente como um marcador diagnóstico definitivo do osteossarcoma maxilofacial.

Esses achados indicam que o perfil molecular pode futuramente contribuir para uma classificação mais precisa dos tumores e para a identificação de subgrupos com diferentes comportamentos biológicos. Contudo, a raridade dos tumores maxilofaciais e a quantidade limitada de casos disponíveis constituem obstáculos importantes para a validação clínica desses biomarcadores.

3.5 microRNAs e outros biomarcadores moleculares

11

Entre os biomarcadores investigados, os microRNAs apresentam particular interesse. Essas pequenas moléculas de RNA não codificante participam da regulação da expressão gênica e podem interferir em processos relacionados à proliferação, apoptose, invasão e metástase.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2024 investigou a relação entre microRNAs, expressão de PTEN e características clínico-patológicas do osteossarcoma. Os resultados sugeriram que determinados perfis de expressão de microRNAs podem estar associados à redução da expressão de PTEN e a características relacionadas a pior prognóstico.

Além dos microRNAs, os RNAs circulares (circRNAs) vêm recebendo atenção. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2024 identificou diversos circRNAs diferencialmente expressos em estudos de osteossarcoma e apontou determinados candidatos como potenciais biomarcadores diagnósticos. Entretanto, os autores ressaltam a necessidade de estudos de validação e padronização antes da aplicação clínica.

Outro campo promissor é a utilização de biomarcadores circulantes e técnicas de biópsia líquida. Revisão sistemática recente envolvendo sarcomas ósseos e de tecidos moles identificou evidências particularmente relevantes para DNA tumoral circulante e DNA livre circulante,

incluindo estudos específicos em osteossarcoma. Essas técnicas podem futuramente possibilitar monitoramento menos invasivo da doença e identificação de alterações moleculares durante o tratamento.

Apesar desse potencial, é importante diferenciar o potencial diagnóstico de aplicação clínica consolidada. Até o momento, os biomarcadores moleculares não substituem a avaliação clínica, os exames de imagem e, principalmente, a confirmação histopatológica.

3.6 Biomarcadores e diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce representa um dos principais desafios no osteossarcoma maxilofacial. A combinação entre manifestações clínicas inespecíficas, baixa prevalência e semelhança com condições odontológicas benignas pode contribuir para o atraso no diagnóstico.

Nesse contexto, os biomarcadores moleculares apresentam potencial para complementar as ferramentas convencionais. A possibilidade de identificar alterações relacionadas à doença antes da ocorrência de manifestações clínicas avançadas constitui uma perspectiva relevante, especialmente se marcadores circulantes ou teciduais apresentarem elevada sensibilidade e especificidade.

Entretanto, os dados disponíveis ainda não permitem afirmar que exista um biomarcador molecular isolado capaz de realizar o diagnóstico precoce do osteossarcoma maxilofacial com segurança suficiente para substituir os métodos convencionais. A revisão específica sobre alterações moleculares nos osteossarcomas orais e maxilofaciais evidencia justamente a necessidade de ampliar o número de estudos e validar os achados em populações maiores.

Portanto, a aplicação mais plausível, no momento, consiste em utilizar os biomarcadores como ferramentas complementares à avaliação clínica, radiográfica e histopatológica. No futuro, a combinação de diferentes marcadores poderá apresentar desempenho superior ao uso de uma única molécula.

3.7 Implicações prognósticas

Além do diagnóstico, os biomarcadores podem contribuir para a determinação do prognóstico. A identificação de alterações moleculares relacionadas à agressividade tumoral, capacidade metastática e resistência terapêutica poderia permitir uma estratificação mais individualizada dos pacientes.

A osteopontina, por exemplo, tem sido investigada como possível marcador associado à progressão e metástase do osteossarcoma. Revisão sistemática publicada em 2024 apontou resultados promissores, embora ainda insuficientes para estabelecer sua utilização como marcador prognóstico isolado.

Da mesma forma, alterações em microRNAs e outros elementos regulatórios podem apresentar relação com sobrevida e características clínicas. Entretanto, a heterogeneidade dos protocolos, das populações e das técnicas laboratoriais dificulta a comparação direta entre estudos.

Assim, a utilização prognóstica dos biomarcadores depende de validação externa, padronização dos métodos de detecção e definição de valores de referência. Esses fatores são particularmente importantes no osteossarcoma maxilofacial, no qual o número reduzido de casos limita a realização de grandes estudos prospectivos.

3.8 Abordagem terapêutica

O tratamento do osteossarcoma maxilofacial exige planejamento multidisciplinar e consideração de fatores como localização, tamanho tumoral, comprometimento de tecidos adjacentes, presença de metástases e possibilidade de obtenção de margens cirúrgicas adequadas.

13

A cirurgia permanece como componente central do tratamento local. Dependendo da extensão e localização da neoplasia, podem ser necessárias ressecções amplas, seguidas de procedimentos reconstrutivos destinados a restabelecer função e estética. A reconstrução representa uma etapa particularmente importante nos tumores maxilofaciais devido ao impacto potencial sobre mastigação, fala, deglutição e aparência facial.

A quimioterapia pode ser utilizada como parte da estratégia terapêutica, embora a resposta dos osteossarcomas maxilofaciais possa diferir daquela observada nos tumores dos ossos longos. A indicação deve ser individualizada e definida por equipe especializada.

A radioterapia apresenta indicação mais restrita, podendo ser considerada em situações específicas, especialmente quando existem limitações para obtenção de controle local adequado ou determinadas características de risco. Dessa forma, o tratamento não deve ser padronizado exclusivamente com base na localização anatômica, mas adaptado às características individuais da doença.

3.9 Perspectivas para medicina de precisão

Os resultados encontrados apontam para uma mudança progressiva de uma abordagem exclusivamente morfológica para uma estratégia que integra informações clínicas, radiográficas, histopatológicas e moleculares.

Nesse contexto, o perfil molecular pode contribuir futuramente para identificar alterações específicas relacionadas ao comportamento tumoral e selecionar pacientes potencialmente beneficiados por determinadas estratégias terapêuticas. A medicina de precisão, entretanto, ainda enfrenta limitações importantes no osteossarcoma, principalmente pela complexidade genômica e pela heterogeneidade intratumoral.

No caso dos osteossarcomas maxilofaciais, essa limitação é ainda mais evidente devido à baixa frequência da doença. A revisão de escopo publicada recentemente demonstra que a literatura molecular específica dessa região ainda é composta por um número reduzido de estudos e casos, reforçando a necessidade de pesquisas multicêntricas e colaborativas.

Assim, embora biomarcadores como alterações em TP53, MDM2 e CDK4, microRNAs, circRNAs e potenciais marcadores circulantes apresentem perspectivas relevantes, ainda não há evidências suficientes para estabelecer um painel molecular universal para diagnóstico precoce do osteossarcoma maxilofacial.

14

De maneira geral, os achados desta revisão indicam que o diagnóstico mais efetivo continua dependendo da integração entre exame clínico, métodos de imagem e confirmação histopatológica. Os biomarcadores moleculares devem ser compreendidos atualmente como ferramentas promissoras de complementação diagnóstica e prognóstica, e não como substitutos dos métodos tradicionais.

A evolução das técnicas de sequenciamento, análise de expressão gênica, proteômica e biópsia líquida poderá ampliar o conhecimento sobre a biologia desses tumores. A associação dessas tecnologias com bancos de dados clínicos e radiológicos poderá, futuramente, contribuir para modelos de diagnóstico e prognóstico mais individualizados.

3.10 Síntese dos principais achados

A literatura analisada evidencia quatro pontos centrais. Primeiro, o osteossarcoma maxilofacial apresenta manifestações clínicas e radiográficas heterogêneas, podendo mimetizar condições odontológicas comuns. Segundo, a confirmação diagnóstica permanece dependente da integração entre imagem e histopatologia. Terceiro, alterações moleculares envolvendo

TP53, MDM2, CDK4, microRNAs e outros elementos regulatórios demonstram potencial para ampliar a compreensão da doença e contribuir para sua estratificação. Por fim, embora os biomarcadores apresentem perspectivas promissoras para diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento, sua aplicação clínica ainda necessita de estudos prospectivos, amostras maiores e validação específica para tumores da região maxilofacial.

Dessa maneira, os biomarcadores moleculares representam uma das perspectivas mais relevantes para o avanço do diagnóstico e tratamento individualizado do osteossarcoma maxilofacial, mas sua incorporação à prática clínica deverá ocorrer de forma gradual e fundamentada em evidências robustas.

CONCLUSÃO

O osteossarcoma maxilofacial constitui uma neoplasia maligna rara e de elevada complexidade diagnóstica, apresentando manifestações clínicas e radiográficas que podem se assemelhar a condições odontológicas de maior prevalência. Nesse contexto, o reconhecimento de sinais clínicos persistentes ou atípicos pelo cirurgião-dentista, associado à adequada investigação por métodos de imagem e confirmação histopatológica, é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico e para o início oportuno do tratamento.

15

A análise da literatura demonstra que os aspectos clínicos, radiográficos e histopatológicos permanecem essenciais para a identificação e caracterização do osteossarcoma dos maxilares. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética contribuem para a avaliação da extensão tumoral e do comprometimento de estruturas adjacentes, enquanto a análise histopatológica permanece indispensável para a confirmação diagnóstica.

Os avanços na compreensão molecular do osteossarcoma evidenciam a participação de alterações relacionadas a genes e vias envolvidas no controle do ciclo celular, reparo do DNA, apoptose e progressão tumoral. Nesse cenário, biomarcadores associados a alterações em TP53, MDM2 e CDK4, além de microRNAs, circRNAs e potenciais marcadores circulantes, apresentam perspectivas relevantes para a compreensão da doença e para futuras aplicações diagnósticas e prognósticas.

Entretanto, apesar dos resultados promissores, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer um biomarcador molecular isolado como método definitivo para o diagnóstico precoce do osteossarcoma maxilofacial. A baixa incidência da doença, o reduzido número de casos estudados, a heterogeneidade molecular e a ausência de padronização entre

diferentes pesquisas constituem importantes limitações para a incorporação desses marcadores à prática clínica.

Dessa forma, os biomarcadores moleculares devem ser considerados, atualmente, como ferramentas complementares aos métodos clínicos, radiográficos e histopatológicos. Seu desenvolvimento e validação poderão contribuir futuramente para a identificação de pacientes de maior risco, estratificação prognóstica, monitoramento da doença e seleção de terapias mais individualizadas, aproximando o tratamento do osteossarcoma maxilofacial dos princípios da medicina de precisão.

Conclui-se, portanto, que a integração entre avaliação clínica, diagnóstico por imagem, histopatologia e investigação molecular representa uma perspectiva promissora para o aprimoramento do diagnóstico e manejo do osteossarcoma maxilofacial. São necessários estudos multicêntricos, prospectivos e com amostras maiores para validar biomarcadores específicos e determinar sua real aplicabilidade no diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento dessa neoplasia.

REFERÊNCIAS

FERREIRA, I. V.; LIMA-SOUZA, R. A.; GONÇALVES, M. W. A.; CHONE, C. T.; ANTOLINI-TAVARES, A.; ALTEMANI, A.; MARIANO, F. V. Molecular alterations in osteosarcomas of the oral and maxillofacial region: a scoping review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 55, n. 4, p. 439-447, 2026. DOI: 10.1111/jop.70103.

16

KATHIRESAN, N.; SELVARAJ, C.; PANDIAN, S.; SUBBARAJ, G. K.; ALOTHAIM, A. S.; SAFI, S. Z.; KULATHAIVEL, L. Proteomics and genomics insights on malignant osteosarcoma. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, v. 138, p. 275-300, 2024. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2023.06.001.

LIU, M. Y.; ZHU, L.; YANG, Y.; MA, Y. L.; FENG, H. Research progress in clinical diagnosis and treatment of osteosarcoma of the jaw. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, v. 59, n. 2, p. 197-203, 2024. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20230719-00025.

LIMIADI, E. K. S.; NOVRIANSYAH, R.; RESPATI, D. R. P.; TJANDRA, K. C. MiRNA encoded PTEN's impact on clinical-pathological features and prognosis in osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 19, n. 9, e0304543, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0304543.

RODRIGUEZ-MOLINERO, J.; POZO-KREILINGER, J. J.; RUIZ-ROCA, J. A.; LOPEZ-SANCHEZ, A. F.; CEBRIAN-CARRETERO, J. L. Clinical and pathological features of osteosarcomas of the jaws: a retrospective study. *Clinical Practice*, v. 14, n. 3, p. 965-979, 2024. DOI: 10.3390/clinpract14030077.

SMOLLE, M. A.; SEIDEL, M. G.; KASHOFER, K.; LIEGL-ATZWANGER, B.; SADOOGHI, P.; MÜLLER, D. A.; LEITHNER, A. Precision medicine in diagnosis, prognosis, and disease monitoring of bone and soft tissue sarcomas using liquid biopsy: a systematic review. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, v. 145, n. 1, p. 121, 2025. DOI: 10.1007/s00402-024-05711-w.

VELOSO, M. R.; SOARES, M. Q.; SOARES, A. B.; PANZARELLA, F.; NASCIMENTO, M.; JUNQUEIRA, J. L. Clinical and radiographic characteristics of osteosarcomas of the jaws: a retrospective study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, v. 16, n. 8, p. e998-e1003, 2024. DOI: 10.4317/jced.61827.

VAKILI, S.; BARZEGAR BEHROOZ, A.; WHICHELO, R.; FERNANDES, A.; EMWAS, A. H.; JAREMKO, M.; MARKOWSKI, J.; LOS, M. J.; GHAVAMI, S.; VITORINO, R. Progress in precision medicine for head and neck cancer. *Cancers*, v. 16, n. 21, p. 3716, 2024. DOI: 10.3390/cancers16213716.

ZHOU, C.; BALMER, L.; SONG, M.; MAHARA, G.; WU, K.; WANG, W.; WANG, H. Identification of circRNA biomarkers in osteosarcoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Non-Coding RNA Research*, v. 9, n. 2, p. 341-349, 2024. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.01.007.