

# Tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais: avanços e atualização diagnóstica

## *Benign bone tumors and pseudotumors bone lesions: diagnostic advances and upgrade*

Jose Marcos Nogueira Drumond<sup>1</sup>

### RESUMO

O diagnóstico de tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais apresentou grandes avanços nos últimos anos. Entre os métodos de imagens, a radiografia simples permanece como o método de maior especificidade. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são valiosas no estadiamento e no planejamento cirúrgico, permitindo melhor avaliação da extensão do tumor e de sua ressecabilidade. A utilização de contraste e métodos dinâmicos permite visualizar alterações funcionais. A tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT) associada à tomografia computadorizada (TC) permite a fusão direta de dados morfológicos e funcionais, sendo promissoras para o estudo de doenças ósseas. A biópsia cirúrgica aberta é o padrão-ouro para o diagnóstico histológico de tumores músculo-esqueléticos. As técnicas percutâneas com agulha orientada por fluoroscopia, ultrassonografia e TC tornaram-se difundidas e diminuíram a necessidade de biópsia aberta, mas com menor acurácia diagnóstica. No campo genético, a citometria de fluxo mostra grande valor na diferenciação entre lesões benignas e malignas e para estadiamento tumoral. A descoberta da origem genética da exostose múltipla hereditária e da displasia fibrosa abre novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento dos tumores ósseos hereditários. A identificação de inúmeros novos marcadores tumorais, moleculares e celulares relacionados com o comportamento e a agressividade tumoral permitirá o refinamento dos estadiamentos, o prognóstico e a criação de novos protocolos de tratamento.

**Palavras-chave:** Doenças Ósseas; Neoplasias Ósseas/diagnóstico; Neoplasias Ósseas/etiologia; Neoplasias Ósseas/patologia; Neoplasias Ósseas/genética; Neoplasias Ósseas/radiografia; Neoplasias Ósseas/cintilografia; Neoplasias Ósseas/ultrassonografia.

### ABSTRACT

*The diagnosis of benign bone tumors and pseudotumors bone lesions showed great advances last years. Among the imaging methods, plain radiography is still the most specific method. Magnetic resonance imaging and computed tomography are very important in the staging and surgical planning, thus it allows a better assessment of the extent of the tumor and its resectability. Use of contrast and dynamic methods allows visualizing functional variations. Computed tomography for photon emission (SPECT) in association with computed tomography (CT) allows the direct fusion of functional and morphological data, once they are promising for the study of bone diseases. Open surgical biopsy is the gold standard for the histological diagnosis of musculoskeletal tumors. Imaging-guided injection techniques with fluoroscopy, ultrasound and CT have become widespread and decreased the need for open biopsy, but with less diagnostic accuracy. In genetics, flow cytometry shows great importance in differentiating between benign and malignant lesions and for tumor staging. Hereditary multiple exostosis and of fibrous dysplasia*

<sup>1</sup> Ortopedista do IPSEMG e FHEMIG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 18/02/2008  
Aprovado em: 09/06/2010

**Instituição:**  
Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Mestrado Acadêmico do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, IPSEMG. Hospital Governador Israel Pinheiro, HGIP. Belo Horizonte, MG – Brasil

**Endereço para correspondência:**  
Rua: Prof. Estevão Pinto, 555, apto. 304  
Bairro: Serra  
Belo Horizonte, MG – Brasil  
CEP: 30220-060  
Email: jmnd@uai.com.br

*have genetic origin. This fact shows new perspectives for diagnosis and treatment of hereditary bone tumors. Identification of several new tumor markers, molecular and cellular related to tumor behavior and aggressiveness will allow the refinement of staging, prognosis and development of new treatment protocols.*

*Key words: Bone Diseases; Bone Neoplasms/diagnosis; Bone Neoplasms/etiology; Bone Neoplasms/pathology; Bone Neoplasms/genetics; Bone Neoplasms/radiography; Bone Neoplasms /radionuclide imaging; Bone Neoplasms/ultrasonography.*

## INTRODUÇÃO

Os tumores ósseos primários são raros, o que torna difícil seu diagnóstico e tratamento, principalmente por ser a literatura mais escassa, haver poucos centros especializados e pela inexperiência médica. Atingem principalmente crianças e jovens, afetam o crescimento ósseo e provocam significativa morbidade.

Os últimos anos presenciaram grandes avanços no diagnóstico por imagem, nas técnicas de biópsia, nos estudos genéticos e em patologia e biologia molecular.

O objetivo deste trabalho foi mostrar o que é mais atual e as novas linhas de pesquisas em exames diagnósticos, na genética tumoral, em fatores prognósticos e marcadores celulares e moleculares, em relação aos tumores ósseos benignos (TOB) e lesões ósseas pseudotumorais (LOP) com base em revisão bibliográfica no banco de dados da MEDLINE no período compreendido entre 1997 e 2006.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: EXAMES DE IMAGEM

Os quatro exames de imagem mais importantes no diagnóstico e tratamento de tumores ósseos são: radiografia convencional, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e cintilografia. A radiografia é o exame de escolha e deve ser realizada como primeiro passo para o diagnóstico. Os tumores ósseos benignos podem ser diagnosticados, frequentemente, só com a radiografia, sem necessidade de biópsia ou tratamento, devido à sua elevada especificidade em detectar características das lesões.<sup>1-4</sup> O estudo radiológico de caso suspeito de tumor ósseo nunca deve ser feito a partir da TC ou RNM sem ser analisada previamente a sua respectiva radiografia simples.<sup>3</sup> Em casos necessários, usam-se a TC e a RNM para estreitar o

diagnóstico diferencial. A TC, com a recente técnica de cortes múltiplos, tornou-se modalidade multiplanar, com imagens em 360°, com superioridade em evidenciar tecidos mineralizados, capaz de complementar a radiografia por revelar melhor as lesões corticais, apresentar melhor resolução de contraste e melhor visualizar as lesões em regiões anatômicas complexas (pelve e coluna) e onde há superposição de estruturas ósseas (escápula, tórax).<sup>2</sup> É o melhor método avançado de imagem para demonstrar o *nidus* do osteoma osteoide.<sup>5</sup>

A RNM, pelo excelente contraste em partes moles, entre tecidos e compartimentos, proporcionou substancial melhora na habilidade de estadiar pré-operatoriamente as neoplasias músculo-esqueléticas, embora seja menos específica quanto ao diagnóstico diferencial.<sup>2</sup> A RNM é passo essencial na avaliação da ressecabilidade do tumor, ao descrever a relação com estruturas neurovasculares e demonstrar a extensão na medula óssea e em compartimentos, o tamanho e o volume da lesão, com imagens multidimensionais.<sup>6</sup> A RNM, além de revelar a anatomia patológica e a morfologia do processo subjacente, permite a caracterização tecidual pela avaliação de intensidades de sinal com diferentes sequências de pulso e saturação de gordura (lesões lipomatosas) e de reforço por contraste (tumores cartilaginosos).<sup>2</sup> A RNM, comparada com a radiografia simples e a TC, é especialmente vantajosa na identificação de matriz condroide não mineralizada, de tecido vascular, de cistos e de tecido hemossiderótico. Os tumores na coluna, como cisto ósseo aneurismático, osteoblastoma, osteocondroma, comprometendo a medula espinal, raízes nervosas, são mais bem vistos à RNM. As complicações por compressão causadas pelo osteocondroma são também melhor investigadas pela RNM, que permite distinção entre diferentes síndromes de compressão, formação de bursa e transformação maligna.<sup>2</sup>

A TC e a RNM são muito úteis na avaliação de complicações relacionadas com os tumores e na detecção de recidiva pós-operatória.<sup>2</sup> Demonstram recidivas mais precocemente que a radiografia simples e devem ser realizadas nos primeiros dois a três anos em casos de tumor de células gigantes (TCG) e cisto ósseo aneurismático (COA). A TC é mais sensível em demonstrar a reabsorção óssea em enxertos ósseos e na interface osso-cimento, enquanto a RNM em mostrar o tecido tumoral recidivado pelo seu si-

nal e morfologia característicos. As imagens dinâmicas contrastadas de RNM e TC dinâmica ajudam a diferenciar tumor e tecidos reativos e/ou alterações induzidas pelo tratamento.<sup>7</sup> A RNM dinâmica e contrastada é método para visualizar a fisiologia da microcirculação que se relaciona com a angiogênese tumoral. O contraste gadolínio é de primeira geração e novas pesquisas devem ser incentivadas para que contrastes de segunda e terceira gerações, que examinem a microcirculação, sejam desenvolvidos.<sup>7</sup>

A RNM tem as vantagens de poder ser repetida muitas vezes e ser usada em mulheres grávidas, por não emitir radiação ionizante e apresentar poucos artefatos, podendo ser realizada na presença de próteses ortopédicas que não utilizam material ferro-magnético.<sup>1</sup>

A cintilografia óssea com Tec-99 ajuda a detectar qualquer área ativa no esqueleto, determinando se o tumor está latente ou em atividade. É útil também para estadiar tumores que evoluem com metástases ósseas e para detectar lesões ainda não visíveis em radiografias simples.<sup>1</sup> Possuem mais e menos valor em relação às lesões polioestóticas e às lesões isoladas, respectivamente.<sup>2</sup>

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) não tem se mostrado, até agora, útil no estudo de tumores músculo-esqueléticos.<sup>8,9</sup> A tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT) óssea constituiu-se em método de forte impacto em ortopedia, sendo solicitada mais apenas em Cardiologia. O SPECT, comparado com a cintilografia planar, aumenta o contraste da imagem e melhora a detecção e a localização da lesão tumoral.<sup>10</sup> Em relação aos tumores ósseos, sua maior utilidade está na detecção de metástases ósseas. Foram introduzidos, recentemente, novos equipamentos que permitem imagem híbrida associando SPECT/TC e PET/TC, possibilitando a fusão direta de dados morfológicos (TC) e funcionais (SPECT, PET), sendo promissores para o estudo de doenças ósseas.<sup>11</sup>

A ultrassonografia tem especificidade limitada para diagnosticar e diferenciar lesões músculo-esqueléticas malignas e benignas. Orienta a realização de punção ou biópsia percutânea em tumores ósseos com massa de tecidos moles associada.<sup>12</sup>

A ultrassonografia (US) com doppler colorido e a angiografia por ressonância magnética são muito úteis nos casos de compressão vascular por tumores como o osteocondroma, mostrando compressões vasculares e o fluxo sanguíneo.<sup>12,13</sup>

A angiografia comum é raramente utilizada, sendo útil quando se vai fazer a embolização arterial seletiva pré-operatória, no planejamento de cirurgias vasculares e vertebrais complexas e para realizar transplantes fibulares vascularizados.<sup>1</sup>

A biópsia é o procedimento diagnóstico definitivo e deve ser realizada somente após a realização dos exames diagnósticos e de estadiamento.<sup>1,3</sup>

## BIÓPSIA

A biópsia cirúrgica aberta é o padrão-ouro entre os métodos para diagnóstico histológico de tumores músculo-esqueléticos<sup>14</sup>, com acurácia de 96%<sup>15</sup>. A biópsia percutânea com agulha sob controle de TC ou radioscopia é alternativa efetiva à biópsia aberta. É mais bem realizada como parte de equipe multidisciplinar no tratamento de neoplasias músculo-esqueléticas.<sup>16</sup> Apresentou acurácia, em três estudos, de 84,<sup>15</sup> 80,<sup>17</sup> e 88%<sup>18</sup>. A técnica percutânea tem taxa aceitável de acurácia, mas definitivamente mais baixa quando comparada com a biópsia aberta, especialmente em pacientes com tumores de partes moles<sup>15</sup>, lesões císticas com cavidades preenchidas com fluidos, sangue e tecido necrótico. Os casos duvidosos ou inconclusivos devem sempre ser submetidos à biópsia aberta.<sup>18</sup>

O diagnóstico citológico dos tumores músculo-esqueléticos por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) sob controle radiológico é opção válida, mas não pode substituir completamente a biópsia aberta porque uma em cinco lesões não é diagnosticada (acurácia de 80%) e as falhas são mais comuns em lesões fibro-ósseas e benignas.<sup>19,20</sup> A técnica é controversa devido à alta percentagem de amostras inadequadas (31%)<sup>20</sup> e resultados inespecíficos no diagnóstico de lesões ósseas primárias. A biópsia deve sempre ser realizada para confirmação diagnóstica quando a suspeita clínico-radiológica de tumor está presente e a citologia é negativa.

A biópsia percutânea com agulha tem acurácia diagnóstica mais elevada do que a PAAF, em todos os aspectos.<sup>14</sup>

As técnicas com agulha tornaram-se populares para o diagnóstico inicial de lesões ósseas devido ao mais baixo índice de complicações, conveniência, economia e mínimo trauma tecidual. São úteis também na condução de lesões músculo-esqueléticas e aliviam a necessidade de biópsia aberta em número substancial de casos.

## GENÉTICA

A citometria de fluxo, pela análise do conteúdo do material genético, tem muito valor na determinação do grau histológico do tumor e, conseqüentemente, na definição de malignidade, na diferenciação entre lesões benignas e malignas, além de permitir correlação com o estágio da lesão. Possui, entretanto, pouco valor prognóstico para definir a sobrevida e inferir o surgimento de metástases.<sup>21</sup>

Em tumores ósseos benignos e lesões ósseas pseudotumorais, as aberrações cromossômicas e os distúrbios mitóticos não são frequentes, com perdas genéticas sendo mais frequentes que ganhos. Em tumores malignos ocorre o contrário e as alterações genéticas estão associadas à progressão tumoral e não à tumorigênese.<sup>22,23</sup>

A exostose múltipla hereditária (EMH) é doença autossômica dominante causada por defeitos em um ou dois genes supressores de tumores, EXT1 e EXT2, que codificam enzimas da via de biossíntese de heparansulfato, um componente importante da matriz extracelular.<sup>24</sup> Os tumores ósseos associados à EMH, assim como muitas outras displasias ósseas, resultam, provavelmente, de alterações na arquitetura da superfície celular. A displasia fibrosa é entendida atualmente como uma mutação do gene GNAS1, o que explica sua persistência mesmo após intervenção cirúrgica, sua natureza duradoura, o espectro de apresentação clínica, indo desde a descoberta casual até o envolvimento poliostótico altamente sintomático.<sup>25</sup> O COA primário é, de acordo com estudos genéticos e imuno-histoquímicos recentes, um tumor e não uma lesão pseudotumoral reativa. As análises cromossômicas e os relatos de casos familiares dessa lesão óssea osteolítica sugerem um fator hereditário em presumida patogênese multifatorial.<sup>25</sup> Esse entendimento constitui perspectiva nova de estudo com base molecular dos tumores ósseos hereditários. Os desafios em torno do entendimento dessas lesões permanecem até que esse conhecimento possa ser usado para desenvolver novas abordagens para o seu diagnóstico e tratamento.

## MARCADORES TUMORAIS

A atividade da telomerase associa-se à agressividade tumoral e pode ser considerada marcador tumoral para prever prognóstico dos tumores malignos do osso e de partes moles.<sup>26,27</sup>

A determinação imuno-histoquímica da presença de marcadores como Ki-67, IL-6 e proteases mostra associação com mais agressividade biológica do tumor de células gigantes e com mais possibilidades de recidiva e de promover metástase pulmonar. Isso permitiria a classificação do TCG caracterizada por diferentes riscos de recidiva e futuramente a um refinamento do estadiamento.<sup>28-30</sup>

A expressão do indutor metaloproteinase (EMMPRIN) na matriz celular do tumor de células gigantes pode ser fator regulador importante envolvido no comportamento biológico do TCG para a sua progressão e agressividade. A presença é mais acentuada no estágio III e mais reduzida nos estágios I e II.<sup>31</sup>

A quantificação de AgNORs (regiões organizadoras nucleolares coradas com prata) correlaciona-se fortemente com o tipo e a agressividade do tumor ósseo, com utilidade na diferenciação entre tumores. As lesões malignas têm contagem média de AgNOR maior do que os tumores benignos e o osso normal.<sup>32</sup>

A identificação de uma assinatura proteômica plasmática para distinguir osteossarcoma pediátrico de osteocondroma é útil também para diferenciar tumores ósseos malignos de tumores ósseos benignos e para detecção precoce de osteossarcoma em indivíduos de alto risco.<sup>33</sup>

Vários estudos sinalizam também o valor da presença de receptores de estrógeno (ERs) em tumores de células gigantes do osso, e ensejam a realização de mais pesquisas para determinar a sua importância na biologia e comportamento clínico deste tumor ósseo.<sup>34</sup>

O osteoma osteóide expressa altos níveis de prostaglandinas, provocando dor intensa. A COX (ciclooxigenase) é a origem das prostaglandinas e o alvo central dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Foram encontrados altos níveis de COX2 em osteoblastos da lesão tumoral de pacientes operados para osteoma osteóide. A produção aumentada de prostaglandinas pelo osteoma osteóide indica que a COX2 possa ser um dos seus mediadores.<sup>35</sup> Isso sugere que os novos inibidores seletivos de COX2 poderiam ser utilizados para tratar o osteoma osteóide, mais seguramente, com terapia de uso prolongado de anti-inflamatório não esteroide (AINE), que é uma das formas aceitas para seu tratamento. A dor noturna é aliviada dramaticamente por AINE.

A proteína morfogenética óssea (BMP) é indutora, *in vivo*, de formação óssea ectópica e está presente em alguns osteossarcomas. Os BMPs estão expressos no osteoma osteóide e osteoblastomas e promovem

formação óssea reativa com esclerose ao redor da lesão. São úteis como marcadores moleculares diagnósticos e prognósticos para caracterizar o estágio de diferenciação de células mesenquimais e tumores mesenquimais. Os osteossarcomas produtores de BMPs são menos diferenciados e têm pior prognóstico, portanto, devem ter importante papel na proliferação e emissão de metástases nesses tumores. Os BMPs recombinantes têm sido usados principalmente no reparo de defeitos ósseos ou na estimulação de fusões ósseas.<sup>36</sup>

## ESTADIAMENTO

Enneking<sup>37</sup> descreveu pela primeira vez um sistema com o fim de estadiar os tumores músculo-esqueléticos benignos e que continua sendo o mais usado.

Nos sistemas de estadiamento existentes, somente são considerados os fatores relacionados ao tumor, como grau, localização, profundidade, tamanho e extensão. Essas variáveis refletem, em parte, aspectos da complexa interação entre tumor e hospedeiro, entretanto, a compreensão dessa relação permanece superficial. Nas décadas vindouras, outros fatores biológicos, tanto celulares como moleculares, serão identificados como sendo responsáveis fundamentalmente pelo comportamento do tumor. Esses fatores serão até mais importantes para a determinação do prognóstico e serão provavelmente incluídos em sistemas de estadiamento futuros.<sup>37</sup>

É provável que o desenvolvimento de novas propostas de estadiamento e classificação de tumores músculo-esqueléticos ocorra com o melhor entendimento de alterações em seu nível molecular e molecular-citogenético. É provável que a identificação de anormalidades genéticas específicas venha a ter importância prognóstica.

## REFERÊNCIAS

1. Campanacci M, Mercuri M, Gasbarrini A, Campanacci L. The value of imaging in the diagnosis and treatment of bone tumors. *Eur J Radiol.* 1998 May; 27(Suppl 1):S116-22.
2. Woertler K. Benign bone tumors and tumor-like lesions: value of cross-sectional imaging. *Eur Radiol.* 2003 Aug; 13(8):1820-35.
3. Priolo F, Cerase A. The current role of radiography in the assessment of skeletal tumors and tumor-like lesions. *Eur J Radiol.* 1998 May; 27(Suppl 1):S77-85.
4. Fasanelli S. Semeiotics of bone tumors in children. *Eur J Radiol.* 1998 May; 27(Suppl 1):S110-5.
5. Hosalkar HS, Garg S, Moroz L, Pollack A, Dormans JP. The diagnostic accuracy of MRI versus CT imaging for osteoid osteoma in children. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Apr; (433):171-7.
6. Erler K, Demiralp B, Ozdemir MT, Basbozkurt M. Treatment of proximal fibular tumors with en bloc resection. *Knee.* 2004 Dec; 11(6):489-96.
7. Taylor JS, Tofts PS, Port R, Evelhoch JL, Knopp M, Reddick WE, et al. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Dec; 10(6):903-7.
8. Aoki J, Endo K, Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Ahmed AR, Takagishi K. FDG-PET for evaluating musculoskeletal tumors: a review. *J Orthop Sci.* 2003; 8(3):435-41.
9. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L, Ewerbeck V. The role of quantitative (18)F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med.* 2002 Apr; 43(4):510-8.
10. Sarikaya I, Sarikaya A, Holder LE. The role of single photon emission computed tomography in bone imaging. *Semin Nucl Med.* 2001 Jan; 31(1):3-16.
11. Horger M, Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. *Semin Nucl Med.* 2006 Oct; 36(4):286-94.
12. Van der Woude HJ, Vanderschueren G. Ultrasound in musculoskeletal tumors with emphasis on its role in tumor follow-up. *Radiol Clin North Am.* 1999 July; 37(4):753-66.
13. Sakamoto A, Tanaka K, Matsuda S, Harimaya K, Iwamoto Y. Vascular compression caused by solitary osteochondroma: useful diagnostic methods of magnetic resonance angiography and Doppler ultrasonography. *J Orthop Sci.* 2002; 7(4):439-43.
14. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Apr; (397):76-82.
15. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 May; 78(5):644-9.
16. Yao L, Nelson SD, Seeger LL, Eckardt JJ, Eilber FR. Primary musculoskeletal neoplasms: effectiveness of core-needle biopsy. *Radiology.* 1999 Sep; 212(3):682-6.
17. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ, Schlicht SM, Powell GJ, Ngan S, Toner G, Choong PF. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg.* 2005 Apr; 75(4):187-91.
18. Jelinek JS, Murphey MD, Welker JA, Henshaw RM, Kransdorf MJ, Shmookler BM, Malawer MM. Diagnosis of primary bone tumors with image-guided percutaneous biopsy: experience with 110 tumors. *Radiology.* 2002 June; 223(3):731-7.
19. Kreicbergs A, Bauer HC, Brosjo O, Lindholm J, Skoog L, Soderlund V. Cytological diagnosis of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 Mar; 78(2):258-63.
20. Jorda M, Rey L, Hanly A, Ganjei-Azar P. Fine-needle aspiration cytology of bone: accuracy and pitfalls of cytodiagnosis. *Cancer.* 2000 Feb 25; 90(1):47-54.

21. Mankin HJ, Fondren G, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Rosenberg AE. The use of flow cytometry in assessing malignancy in bone and soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Apr; (397):95-105.
22. Ozaki T, Wai D, Schaefer KL, Goshager G, Boecker W, Dockhorn-Dworniczak B, Poremba Ch. Genetic imbalances in benign bone tumors revealed by comparative genomic hybridization. *Neoplasma*. 2004; 51(6):456-9.
23. Gisselsson D, Palsson E, Yu C, Mertens F, Mandahl N. Mitotic instability associated with late genomic changes in bone and soft tissue tumours. *Cancer Lett*. 2004 Mar 31; 206(1):69-76.
24. McCormick C, Duncan G, Tufaro F. New perspectives on the molecular basis of hereditary bone tumours. *Mol Med Today*. 1999 Nov; 5(11):481-6.
25. Biermann JS. Common benign lesions of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2002 Mar-Apr; 22(2):268-73.
26. Umehara N, Ozaki T, Sugihara S, Kunisada T, Morimoto Y, Kawai A, Nishida K, Yoshida A, Murakami T, Inoue H. Influence of telomerase activity on bone and soft tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 July; 130(7):411-6.
27. Sangiorgi L, Gobbi GA, Lucarelli E, Sartorio SM, Mordenti M, Ghedini I, *et al*. Presence of telomerase activity in different musculoskeletal tumor histotypes and correlation with aggressiveness. *Int J Cancer*. 2001 May 20; 95(3):156-61.
28. Osaka S, Sugita H, Osaka E, Yoshida Y, Ryu J, Hemmi A, Suzuki K. Clinical and immunohistochemical characteristics of benign giant cell tumour of bone with pulmonary metastases: case series. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004 June; 12(1):55-62.
29. Gamberi G, Serra M, Ragazzini P, Magagnoli G, Pazzaglia L, Ponticelli F *et al*. Identification of markers of possible prognostic value in 57 giant cell tumors of bone. *Oncol Rep*. 2003 Mar-Apr; 10(2):351-6.
30. Gamberi G, Benassi MS, Ragazzini P, Pazzaglia L, Ponticelli F, Ferrari C, *et al*. Proteases and interleukin-6 gene analysis in 92 giant cell tumors of bone. *Ann Oncol*. 2004 Mar; 15(3):498-503.
31. Si AI, Huang L, Xu J, Kumta SM, Wood D, Zheng MH. Expression and localization of extracellular matrix metalloproteinase inducer in giant cell tumor of bone. *J Cell Biochem*. 2003 Aug 15; 89(6):1154-63.
32. Arora B, Jindal K, Kumar S, Rekhi B, Arora H, Arora DR. Quantitative evaluation of AgNORs in bone tumours. *Pathology*. 2003 Apr; 35(2):106-8.
33. Li Y, Dang TA, Shen J, Perlaky L, Hicks J, Murray J, *et al*. Identification of a plasma proteomic signature to distinguish pediatric osteosarcoma from benign osteochondroma. *Proteomics*. 2006; 6(11):3426-35.
34. Olivera P, Perez E, Ortega A, Teruel R, Gomes C, Moreno LF, *et al*. Estrogen receptor expression in giant cell tumors of the bone. *Hum Pathol*. 2002 Feb; 33(2):165-9.
35. Mungo DV, Zhang X, O'Keefe RJ, Rosier RN, Puzas JE, Schwarz EM. COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *J Orthop Res*. 2002 Jan; 20(1):159-62.
36. Yoshikawa H, Nakase T, Myoui A, Ueda T. Bone morphogenetic proteins in bone tumors. *J Orthop Sci*. 2004; 9(3):334-40.
37. Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Aug; 80(8):1204-18.