

MSH-5: índice para la detección oportuna de tumores malignos de rodilla

MSH-5: malignant knee tumors timely detection index

Gustavo Rivera-Saldívar^{1*}, Rubén Torres-González², Alejandra Cario-Méndez¹, Romeo Técualt-Gómez¹, Rubén A. Amaya-Zepeda¹, Armando Alcántara-Corona¹ y Silvestre Fuentes-Figueroa¹

¹Servicio de Tumores Óseos; ²Coordinación de Educación e Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. Los tumores óseos suelen ser subdiagnosticados, provocando un retraso en su tratamiento. El diagnóstico erróneo más frecuente es tendinitis, en el cual el 31% corresponden a osteosarcomas y el 21% a sarcomas de Ewing. **Objetivo.** Crear un instrumento clínico-radiográfico de alta sospecha diagnóstica de tumores óseos de rodilla. **Método.** Se realizó un estudio clinimétrico (sensibilidad, consistencia y validez) en el servicio de tumores óseos del Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad de México. **Resultados.** El índice se realizó tomando las características de 153 pacientes. Para la fase de sensibilidad se incluyeron tres dominios (signos, síntomas y radiología) y 12 ítems. La consistencia se evaluó con coeficiente de correlación intraclass (0.944), intervalo de confianza del 95% (0.865-0.977), $p < 0.001$ y α de Cronbach (0.863). Se obtuvo una sensibilidad del instrumento de 0.80 y una especificidad de 0.882. El valor predictivo positivo de la prueba fue del 66.6% y el valor predictivo negativo fue de 93.75%. La razón de verosimilitud positiva fue de 6.8 y la razón de verosimilitud negativa fue de 0.2. La validez se evaluó mediante r-Pearson (0.894; $p < 0.001$). **Conclusiones.** Se diseñó un índice clínico-radiográfico de alta sospecha para detectar tumores malignos de rodilla con adecuada sensibilidad, especificidad y validez de apariencia, de contenido, de criterio y de constructo.

Palabras clave: Rodilla. Tumores óseos. Diagnóstico temprano. Exploración física. Radiografía. Dolor.

Abstract

Background. Bone neoplasms are usually misdiagnosed causing a delay in their treatment. Bone neoplasms are usually confused with tendinitis, 31% of the cases corresponds to osteosarcomas and in 21% to Ewing's sarcomas. **Objective.** To create a clinical-radiographic instrument of high diagnostic suspicion of knee bone neoplasms to prevent a delay in diagnosis. **Method.** A clinimetric study (sensitivity, consistency and validity) was performed in the bone tumor service, Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, in México City. **Results.** Characteristics of 153 patients were collected. For the sensitivity phase, 3 domains (signs, symptoms, and radiology) and 12 items were included. Consistency was evaluated with ICC (0.944), 95%CI (0.865-0.977), $p < 0.001$ and α -Cronbach (0.863). Index obtained a sensitivity of 0.80 and a specificity of 0.882 were obtained. The positive predictive value of the test was 66.6% and the negative predictive value was 93.75%. The positive likelihood ratio was 6.8 and the negative likelihood ratio was 0.2. Validity was evaluated

*Correspondencia:

Gustavo Rivera-Saldívar
E-mail: gustavozaldivar@hotmail.com
0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-12-2021
Fecha de aceptación: 06-04-2022
DOI: 10.24875/CIRU.21000907

Cir Cir. 2023;91(2):146-152
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

using *r*-Pearson (0.894; $p < 0.001$). **Conclusions.** A high suspicion clinical-radiographic index was designed to detect malignant knee tumors with adequate sensitivity, specificity, appearance, content, criteria, and construct validity.

Keywords: Knee. Bone neoplasms. Early diagnosis. Physical Examination. Radiography. Pain.

Introducción

El diagnóstico correcto de los tumores óseos requiere una estrecha cooperación entre el cirujano ortopeda, el patólogo y el radiólogo, y con frecuencia se establece de manera tardía, complicando el proceso de tratamiento de la neoplasia^{1,2}.

El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing tienen una incidencia máxima durante la segunda década de la vida, y su incidencia anual es de 2 y 0.8 por millón de habitantes, respectivamente^{3,4}. Al tener una frecuencia baja, usualmente las neoplasias óseas son pasadas por alto y su detección es compleja⁵. Las neoplasias óseas se definen parcialmente en la literatura como un conjunto de manifestaciones clínicas heterogéneas. White B et al.⁶ describen el dolor como síntoma inicial (usualmente encontrado de forma inespecífica), asociado a esfuerzo y en algunas ocasiones a masa palpable. Entre el 67 y el 70% de las tumoraciones ósea malignas se presentan en la rodilla, siendo el segmento osteoarticular más afectado de todo el esqueleto humano por estas patologías^{6,7}.

La rodilla convencionalmente presenta dolor de tipo inespecífico, que suele manejarse de manera tardía. El diagnóstico puede retardarse hasta 3 años después del inicio de la sintomatología⁸⁻¹⁰. Las metástasis óseas suelen ser difíciles de evaluar de manera adecuada¹¹. El tratamiento, por consecuencia, es tardío. En algunas series se reportan hasta 17 semanas desde la primera consulta médica hasta el diagnóstico^{12,13}. Ichinohe et al.¹⁴ encontraron un retraso en el diagnóstico de 3 a 307 días, con errores en el diagnóstico en el 56.4% de los pacientes. El retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de las lesiones tumorales óseas también se asocia a radiografías simples inadecuadas, con mala técnica radiográfica, y a una historia clínica inicial incompleta¹⁵.

Los tumores pueden asociarse a condiciones traumáticas y realizarse erróneamente procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos. Muscolo et al.¹⁶ reportan un 3.7% de procedimientos artroscópicos de rodilla como resultado de un diagnóstico erróneo catalogado como lesión deportiva.

El sarcoma de Ewing con frecuencia es subdiagnosticado, manejado erróneamente y confundido con otras

patologías como osteomielitis o displasia fibrosa^{17,18}. La confirmación de la presencia de este tipo de tumores requiere en ocasiones análisis sofisticados¹⁹.

El condrosarcoma representa el 25% de los sarcomas óseos y típicamente se presenta en adultos de entre 30 y 60 años de edad. Convencionalmente es difícil su clasificación, que resulta indispensable para su adecuado tratamiento²⁰⁻²². En general, los factores pronósticos de los tumores musculoesqueléticos continúan estando poco esclarecidos^{23,24}.

Otro factor identificado para el retraso en el diagnóstico es la indicación o no de una radiografía simple (8 vs. 19 semanas de retraso en el diagnóstico, respectivamente; $p \leq 0.001$)⁶. En los resultados obtenidos por Aboulafia et al.²⁵, la indicación de estudios (en general superfluos) sin llegar a diagnósticos conclusivos fue prácticamente igual entre los médicos generales y los cirujanos ortopeda. El diagnóstico inadecuado más frecuente reportado es el de tendinitis: en el 31% de los casos cuando se trataba de un osteosarcoma y en el 21% cuando era un sarcoma de Ewing. El diagnóstico real del padecimiento se realiza usualmente hasta 6-8 meses después del comienzo del cuadro clínico⁶.

Siguiendo los lineamientos de Feinstein²⁶⁻²⁸ y de Torres-González et al.²⁹, se elaboró un instrumento de evaluación que permite la detección temprana y adecuada de los tumores óseos por parte de los médicos de primer y segundo nivel de atención.

Método

Se realizó un estudio clinimétrico, prospectivo, controlado, observacional, transversal y analítico en el servicio de tumores óseos del Hospital de Ortopedia Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Ciudad de México.

Basados en el análisis clinimétrico²⁶⁻²⁹ se tomaron las características para incluir en el índice y así determinar su sensibilidad, su consistencia y su validez (Tabla 1).

Fase de sensibilidad

El propósito y el marco de referencia, la justificación y la aplicabilidad clínicas fueron discutidos con cuatro

Tabla 1. Análisis clinimétrico

i) Sensibilidad
a. Propósito y marco de referencia
b. Justificación clínica
c. Aplicabilidad clínica
d. Comprensibilidad
d. 1. Simplicidad
d. 2. Oligovariabilidad
d. 3. Transparencia
d. 4. Connotación biológica
e. Replicabilidad
e. 1. Claridad de las instrucciones
e. 2. Examinación no sesgada
f. Disponibilidad de la escala de salida
f. 1. Comprensión
f. 2. Discriminación
g. Validez de apariencia
g. 1. Foco en el intercambio personal
g. 2. Foco en la evidencia básica
g. 3. Coherencia biológica de los componentes
g. 4. Colaboración personal
h. Validez de contenido
h. 1. Omisiones importantes
h. 2. Inclusiones inapropiadas
h. 3. Ponderando los componentes
h. 4. Escalas elementales satisfactorias
h. 5. Calidad de los datos básicos
i. Fácil utilización
ii) Consistencia
a. La importancia científica de la consistencia
b. El papel de las instrucciones operacionales y los criterios
c. El papel de los estudios piloto
d. Consistencia interna
e. Expresión estadística de la consistencia
f. Consistencia externa
g. Necesidad de realizar estudios de campo para verificar la variabilidad
iii) Validez
a. De criterio
b. De constructo

expertos ortopedistas con más de 15 años de experiencia y se identificaron las posibilidades de creación del índice, sus perspectivas y su aplicación. Se proyectaron cuatro dominios iniciales (oligovariabilidad), que fueron signos, síntomas, radiología y antecedentes heredofamiliares, los cuales se modificaron según su frecuencia de presentación.

Los dominios se dividieron en ítems y se ponderó su asociación con el diagnóstico de tumoración maligna de rodilla y reconocer su plausibilidad biológica para integrarse al índice. El dominio de sintomatología incluyó las características del dolor^{30,31}. El dominio de los signos clínicos incluyó la presencia de masa palpable, aumento de volumen o cambios tróficos cutáneos. El dominio de radiología incluyó las características de las lesiones en las radiografías (lesión lítica, lesión blástica o reacción perióstica, ubicación, sitio). El dominio de antecedentes heredofamiliares y las variables

fiebre y pérdida de peso fueron excluidas por su baja asociación. Se incluyeron los ítems de mayor frecuencia en un cuestionario ordenado y sistematizado, y se realizó la formulación de un instructivo de uso para el índice, concluyendo así la fase de sensibilidad.

Fase de consistencia

Para analizar la consistencia del índice se aplicó el cuestionario a pacientes con dolor de rodilla por dos observadores estandarizados y cegados. El síntoma de entrada fue gonalgia y los datos de salida se dividieron en pacientes de baja y alta sospecha diagnóstica. Los médicos asignados (dos especialistas en ortopedia), previamente estandarizados (reproducibilidad), aplicaron el índice por separado y el mismo día. Se recabó la retroalimentación por parte de los médicos que aplicaron el índice para evaluar su validez de apariencia, contenido y los problemas relacionados al desempeño del índice.

Los pacientes recibieron su atención posterior de la forma convencional para verificar el diagnóstico mediante biopsia y, en el caso de patología no tumoral, criterios radiográficos de Kellgren y Lawrence³² para osteoartritis. No se incluyeron de forma intencionada los pacientes con fracturas de rodilla.

En caso de coexistir patología osteoartítica con alguna patología tumoral, se tomó como respuesta de salida la patología tumoral, evaluándose la salida del índice (baja y alta sospecha) de forma normal.

Se realizó la evaluación de la consistencia con valores de κ y coeficiente de correlación intraclase (CCI) para los datos de salida con el fin de realizar los ajustes pertinentes (calibración) e incrementar así la sensibilidad del instrumento.

Fase de validez

El análisis se realizó mediante el método de referencia (histopatológico) en los tumores óseos y por constructo y convergencia en los diagnósticos no tumorales.

Análisis estadístico

Se captaron los datos en una base de datos para su análisis (Demo SPSS versión 22.0 en inglés). Para la fase de sensibilidad se realizó análisis univariado, con medidas de dispersión y de tendencia central para las variables cuantitativas, y para la ponderación de las variables cualitativas se utilizaron la prueba de χ^2 y

medidas de asociación mediante *odds ratio* (OR). Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Para el análisis de la consistencia se midió la variabilidad interobservador mediante el coeficiente κ (dicotómicas), y mediante κ ponderada para las categorías del nivel clínico entre los observadores. Se realizaron CCI para los valores numéricos de la puntuación de salida del índice. Se realizó el cálculo del α de Cronbach para la confiabilidad interna y la fiabilidad de la escala de medida. Se realizó el análisis de sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y razones de verosimilitud positivas y negativas, para evaluar el índice como prueba diagnóstica.

El análisis de validez se realizó mediante correlación de Pearson o ρ de Spearman para valores numéricos continuos.

Resultados

Se evaluaron 153 pacientes con gonalgia como síntoma de entrada para la construcción y la evaluación del índice.

Análisis de sensibilidad

Las características del dolor incluidas en el índice se muestran en la tabla 2. Las características radiográficas se evaluaron en 132 pacientes elegibles; 74 eran de sexo masculino y 58 de sexo femenino. La edad promedio fue de 26.03 (± 17.7) años. En la tabla 3 se muestran las características radiográficas con mayor ponderación. Los elementos con asociación significativa se integraron en el documento, denominado MSH-5 (acrónimo de nuestra unidad hospitalaria: Magdalena de las Salinas-Hospital) (Fig. 1).

Análisis de consistencia

La fase de consistencia fue evaluada en 21 pacientes con dolor de rodilla, de los cuales 7 eran de sexo masculino y 14 de sexo femenino. El coeficiente κ encontrado para la muestra entre los dos observadores cegados bajo repetición del índice en un mismo paciente fue 0.741 ($p < 0.001$). El desacuerdo proporcional del total de las observaciones [(valor observador A – valor observador B)/(valor observador A + valor observador B/2)] fue del 16%.

La prueba de χ^2 para las variables de salida bajo riesgo y alto riesgo contrastadas contra la variable presencia o ausencia de neoplasia fue estadísticamente

Tabla 2. Características del dolor en los pacientes con patología oncológica y no oncológica

	p*	OR	IC95%
Edad			
< 20 años	< 0.001	64.4	(14.5-284)
> 20 años			
Duración			
0-4 meses	< 0.001	7.26	(3.34-15.7)
>4 meses			
Intensidad			
Leve	0.26	0.44	(0.13-1.43)
Moderado	< 0.001	0.11	(0.05-0.23)
Intenso	< 0.001	5.7	(2.82-11.64)
Frecuencia			
Constante	0.01	2.8	(1.33-6.13)
> 2 episodios al día	0.006	0.3	(0.18-0.72)
> 2 episodios a la semana	0.12	0.55	(0.27-1.09)
Predominio			
Nocturno	< 0.001	7.44	(3.1-17.8)
Diurno			

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

*Prueba de χ^2 (tetra- o multitetra-cónica).

Tomada de ref. 30.

Tabla 3. Asociación entre características radiográficas y lesiones malignas

Característica (n = 132)	p*	OR	IC95%	Poder
Líticas				
Activa	< 0.001	6.91	2.83-16.85	> 80
Agresiva	< 0.001	26.85	3.21-224	> 80
Blásticas				
Cartilaginosa extraósea	< 0.001	0.04	0.006-0.37	> 80
Ósea mal definida intraósea	< 0.001	36.15	4.4-295	> 80
Ósea mal definida extraósea	0.37	5.52	0.48-62.95	> 80
Reacción perióstica				
Codman	< 0.001	31.66	3.84-261	> 80
Rayos de sol	< 0.001	36.15	4.4-295	> 80
Ubicación				
Central	0.009	3.03	1.37-6.69	> 80
Patrón destructivo				
Apolillado	< 0.001	22.93	2.7-194	> 80
Permeativo	0.02	11.75	1.2-109	> 80

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

*Prueba de χ^2 (tetra- o multitetra-cónica).

significativa, mostrando un valor de $p < 0.001$ y $p = 0.003$ para el observador A y el observador B, respectivamente. Para las variables de salida (alto y bajo riesgo de neoplasia), la concordancia, medida a través del coeficiente α de Cronbach, fue de 0.863. Se obtuvo el valor del CCI para las variables numéricas mediante

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ ID: _____

Índice MSH-5

Edad

> 20 años	1
≤ 20 años	2

Signos:

Negativos	0
Se encuentra una masa visible o aumento de volumen	4
La piel se encuentra distendida y con red venosa colateral	5

Radiología:

Lesión lítica activa o agresiva	5
Lesiones blásticas óseas mal definidas	5
Reacción perióstica (Codman, rayos de sol o laminar)	5
Ubicación central	3
Patrón apolillado o permeativo	2

Síntomas: DOLOR

> 4 meses de duración	0
< 4 meses de duración	3
Es constante	1
Dolor quemante (ardoroso)	1
(Aplicar EVA): dolor intenso	2
Peor en las noches, le despierta o le impide conciliar el sueño	2
> 4 meses de duración	0
< 4 meses de duración	3
Es constante	1
Dolor quemante (ardoroso)	1
(Aplicar EVA): dolor intenso	2
Peor en las noches, le despierta o le impide conciliar el sueño	2

TOTAL

Sin dolor	Máximo dolor
0	10

ESCALA DE SALIDA:

≤ 12: bajo riesgo de neoplasia
 > 12: alto riesgo de neoplasia

Figura 1. Escala integrada con los elementos de mayor ponderación (MSH-5). Las instrucciones en extenso para la aplicación de este instrumento pueden ser solicitadas al primer autor (vía e-mail).

un modelo de dos factores y efectos aleatorios. Se calculó para los datos numéricos crudos de salida del índice sin categorización, tanto del total de la puntuación como de la puntuación de cada dominio (signos, síntomas y radiología). La tabla 4 resume los resultados de los diferentes CCI evaluados para el índice. En el análisis para validación de pruebas diagnósticas se obtuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 88.2%. El valor predictivo positivo fue del 66.6% y el valor predictivo negativo fue del 93.75%. La razón de verosimilitud positiva fue de 6.8 y la razón de verosimilitud negativa fue de 0.2

Análisis de validez

Los valores de las correlaciones para los dominios signos y radiología (ρ de Spearman) tuvieron $\rho = 0.533$ y $\rho = 0.989$, respectivamente ($p = 0.013$ y $p < 0.001$).

Los valores de las correlaciones para el dominio síntoma y del total de la puntuación (r de Pearson) tuvieron $r = 0.982$ y $r = 0.894$, respectivamente (ambos con $p < 0.001$).

La figura 2 muestra la dispersión de la correlación para los puntajes de salida entre observadores y su intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Coeficientes de correlación intraclass para las variables numéricas de la puntuación total y por dominios

Dominio	CCI	IC95%	p
Signos	0.696	0.250-0.877	0.005
Síntomas	0.990	0.976-0.996	< 0.001
Radiología	0.961	0.904-0.984	< 0.001
Total	0.944	0.865-0.977	< 0.001

CCI: coeficiente de correlación intraclass, formulado con el modelo de dos factores y efectos aleatorios; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

$\alpha = 0.05$.

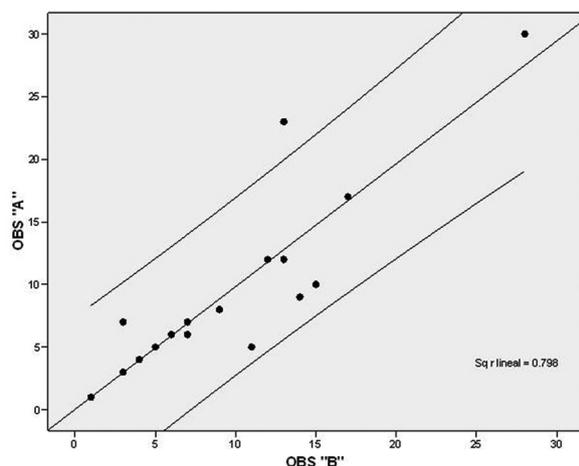


Figura 2. Gráfica de dispersión de correlación de Pearson de los puntajes interobservadores. OBS "A": observador A; OBS "B": observador B; Sq r lineal: coeficiente de determinación/R cuadrado lineal.

Discusión

El instrumento MSH-5 no tiene un antecedente similar en el campo clínico ni en el de la clinimetría. Surge de la necesidad de promover un diagnóstico oportuno mediante la agrupación de las características más importantes de la patología tumoral de la rodilla, y de formular una alta sospecha diagnóstica de manera sencilla. Su nombre se refiere al acrónimo de nuestra unidad hospitalaria (Magdalena de las Salinas-Hospital) y es el quinto de otros elementos clinimétricos creados en ella.

La clínica es un elemento básico para el diagnóstico de los tumores primarios óseos y metastásicos óseos, junto a la radiología, y el dolor es el síntoma que con mayor frecuencia se encuentra en la patología oncológica^{1,6,16,17,23,25,33,34}. El instrumento fue planeado y elaborado desde cero, en forma sistematizada tomando las características clínicas y radiográficas para reunir las

en una herramienta resumida y ordenada. Durante la fase de sensibilidad se incluyeron 293 pacientes, de quienes se estudiaron las características del dolor, la frecuencia de presentación de los signos clínicos, las características radiográficas y los antecedentes hereditarios. Con los datos obtenidos de estos pacientes se logró la construcción del índice. Los resultados con OR < 1 (protector) fueron excluidos del índice por razones de oligovariabilidad. Las variables finales del índice (Fig. 1) se encuentran en relación con los datos clínicos encontrados en la literatura^{2,12,35}. La concordancia interobservadores obtenida fue «muy buena» según los lineamientos de Landis y Koch³⁶. El coeficiente α de Cronbach para los datos de salida (alta y baja sospecha de tumoración maligna) es aceptable y no redundante³⁷. Con los datos obtenidos de los pacientes y los CCI se demostró una adecuada coherencia entre los componentes del índice.

El índice evaluado como prueba diagnóstica obtuvo una sensibilidad y una especificidad aceptables. Las razones de verosimilitud aceptadas como importantes se sitúan cuando estos valores son superiores a 10. La razón de verosimilitud positiva en nuestra serie indica una buena capacidad de detección de pacientes positivos, y la razón de verosimilitud negativa de cero es explicativa de una excelente capacidad para excluir la enfermedad ante la ausencia de esta.

El retraso del diagnóstico de los tumores óseos siempre actuará en detrimento del pronóstico de los pacientes^{2,12,13,34,38,39}. La creación de esta herramienta intenta ser útil para revertir dicho retraso y prevenir las consecuencias humanas (físicas, emocionales y sociales) relacionadas⁴⁰. Nuestro grupo no apoya por el momento la necesidad de un estudio de campo de mayores proporciones por considerarlo poco fructífero en términos de información para la construcción del índice. El índice está listo para su aplicación y para irse evaluando sobre estos parámetros de aplicación.

Conclusiones

Basados en los recursos de la UMAE Dr. Victorio de la Fuente Narváez, tanto de su personal experto como de sus pacientes, fue posible la creación de un índice clínico-radiográfico para la detección oportuna de tumores musculoesqueléticos de rodilla. Este índice posee unas adecuadas sensibilidad y especificidad, unos correctos valores predictivos positivo y negativo, así como apropiadas razones de verosimilitud positiva y negativa.

El índice MSH-5 tiene una adecuada validez de apariencia y contenido, lo que hace sencillo su uso con una interrelación adecuada de sus componentes. Además, posee unas adecuadas consistencia y validez de criterio y de constructo.

Financiamiento

El proyecto fue financiado exclusivamente con los recursos de los investigadores.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses con terceros, en forma particular ni a través de alguna asociación lucrativa.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Schajowicz F. Current trend in the diagnosis and treatment of malignant bone tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;180:220-52.
- Wu S, Shi X, Zhao J. Early clinical manifestations of osteogenic sarcoma. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2006;20:1014-6.
- Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3-13.
- Fuchs B, Valenzuela RG, Petersen IA, Arndt CA, Sim FH. Ewing's sarcoma and the development of secondary malignancies. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:82-9.
- Galasko CS. Problems associated with the detection of skeletal metastases. *J R Soc Med.* 1978;71:38-41.
- Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:667-74.
- Baena-Ocampo L del C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez LM, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009 Feb;13(1):16-21. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005. Epub 2008 Sep 9. PMID: 19118777.
- Chida S, Nagasawa H, Okada K, Shimada Y. Osteosarcoma of the patella: a case report. *Ups J Med Sci.* 2012;117:342-6.
- Siegel HJ, Lopez-Ben R, Said-Al-Naief N, Siegal GP. An 18-year-old man with knee pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;462:242-7.
- Boyle A, Walton N. Malignant anterior knee pain. *J R Soc Med.* 2000;93:639-40.
- Confavreux CB, Follet H, Mitton D, Pialat JB, Clézardin P. Fracture risk evaluation of bone metastases: a burning issue. *Cancers (Basel).* 2021;13:5711.
- Pan KL, Chan WH, Chia YY. Initial symptoms and delayed diagnosis of osteosarcoma around the knee joint. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2010;18:55-7.
- Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2280-6.
- Ichinohe K, Takahashi M, Tooyama N. Treatment delay and radiological errors in patients with bone metastases. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:1419-24.
- Clayer M, Duncan W. Importance of biopsy of new bone lesions in patients with previous carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:208-11.
- Muscolo DL, Ayerza MA, Makino A, Costa-Paz M, Aponte-Tinao LA. Tumors about the knee misdiagnosed as athletic injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(7):1209-14.
- Kato K, Hayashi T, Tabuchi K, Okuzumi N, Kigasawa H, Abe Y, et al. Concurrent Ewing sarcoma family of tumors and fibrous dysplasia: possible diagnostic pitfall. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:15-8.
- Durbin M, Randall RL, James M, Sudilovsky D, Zoger S. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;357:176-85.
- Dagher R, Pham TA, Sorbara L, Kumar S, Long L, Bernstein D, et al. Molecular confirmation of Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:221-4.
- Reith JD, Horodyski MB, Scarborough MT. Grade 2 chondrosarcoma: stage I or stage II tumor? *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:45-51.
- Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Birkenmaier C, et al. Survival and prognostic factors in conventional G1 chondrosarcoma. *World J Surg Oncol.* 2019;17:155.
- Kim MS, Cho WH, Song WS, Lee SY, Jeon DG. Time dependency of prognostic factors in patients with stage II osteosarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;463:157-65.
- Yoshida S, Cellaire J, Pace C, Taylor C, Kaneuchi Y, Evans S, et al. Delay in diagnosis of primary osteosarcoma of bone in children: have we improved in the last 15 years and what is the impact of delay on diagnosis? *J Bone Oncol.* 2021;28:100359.
- Varan A, Yazici N, Aksoy C, Gedikoğlu G, Yalçın B, Akyüz C, et al. Treatment results of pediatric osteosarcoma: twenty-year experience. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:241-6.
- Aboulafia AJ, Levin AM, Blum J. Prereferral evaluation of patients with suspected bone and soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:83-8.
- Feinstein AR. *Clinometrics.* New Haven, Conn: Yale University Press; 1987.
- Ponce de León RS. Alvan Feinstein o el renacimiento de la clínica. *Salud Publica Mex.* 2002;44:76-81.
- Lara-Muñoz MC. Evaluación clínica en psiquiatría. En: Lara-Muñoz MC, editor. *PAC Psiquiatría-4.* México: Intersistemas; 2003. p. 121-205.
- Torres-González R, Pérez-Correa J, Gaytán-Morales L. Escala de puntuación para evaluar la osteoartritis de la rodilla. *Cir Cir.* 2006;74:343-9.
- Rivera-Saldivar G, Torres-González R, Fuentes-Figueroa S, Técuat-Gómez R, Amaya-Zepeda R, Guevara-López U. Caracterización del dolor de la rodilla con patología oncológica. *Cir Cir.* 2012;80:536-42.
- Serratos-Vázquez MC, Guevara-López UM, García-Miranda GM, Roa-Aguirre L, Rivera-Saldivar G. Frecuencia del dolor neuropático en pacientes con lesiones musculoesqueléticas. *Rev Mex Anest.* 2011;34:264-9.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
- Sreenivas M, Nihal A, Ettles DF. Chronic haematoma or soft-tissue neoplasm? A diagnostic dilemma. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124:495-7.
- Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Røedkjær M, Safwat A, Keller J. Routes to diagnosis for suspected sarcoma: the impact of symptoms and clinical findings on the diagnostic process. *Sarcoma.* 2016;2016:8639272.
- Yang JY, Cheng FW, Wong KC, Lee V, Leung WK, Shing MM, et al. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J.* 2009;15:434-9.
- Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:59-74.
- Oviedo HC, Campos-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2005;34:572-80.
- Guerra RB, Tostes MD, da Costa Miranda L, Pires de Camargo O, Baptista AM, Caiero MT, et al. Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61:99-106.
- Soomers V, Husson O, Young R, Desai I, Van der Graaf W. The sarcoma diagnostic interval: a systematic review on length, contributing factors and patient outcomes. *ESMO Open.* 2020;5:e000592.
- Weaver R, O'Connor M, Carey Smith R, Sheppard D, Halkett GKB. "We're on a Merry-Go-Round": reflections of patients and careers after completing treatment for sarcoma. *Curr Oncol.* 2021;28:3003-14.