Perfil molecular genético de los sarcomas de Ewing diagnosticados en el INEN entre 2019 y 2025

Molecular genetic profile of Ewing sarcomas diagnosed at INEN between 2019 and 2025

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GENÉTICA MÉDICA

AUTOR

MIGUEL ENRIQUE GRAU PEÑA

ASESOR

YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE

LIMA – PERÚ

2026

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

El egresado:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	GRAU PEÑA MIGUEL ENRIQUE

Perteneciente al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GENÉTICA MÉDICA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Perfil molecular genético de los sarcomas de Ewing diagnosticados en el INEN entre 2019 y 2025**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el título de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GENÉTICA MÉDICA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación.**

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	SULLCAHUAMAN ALLENDE YASSER CIRO	POSTGRADO	Asesor
2.			

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **19%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3714768014**, fecha de entrega: **17/11/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 20 de Noviembre de 2026**

MC. YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE
MEDICO GENETISTA
CMP. 37996 RNE. 18652
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Firma del Asesor
N° DNI: 29638861
ORCID: 0000-0002-2621-3499

2. RESUMEN

Introducción. El sarcoma de Ewing es una neoplasia maligna de células pequeñas y redondas que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, caracterizada por translocaciones cromosómicas que generan genes de fusión, siendo el más frecuente EWSR1-FLI1. **Objetivo.** Describir el perfil molecular genético de los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019-2025. **Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. **Población y muestra.** Pacientes con sarcoma de Ewing confirmado por anatomía patológica compatible o sugerente y con resultado molecular registrado en la base de datos del área de biología molecular del INEN entre 2019 y 2025, con excepción del año 2023, cuyos registros no se encuentran disponibles en el sistema informático institucional; al tratarse de una población reducida, se estudiará la totalidad de los casos que cumplan los criterios de selección. **Procedimientos.** Revisión de la base de datos institucional para recopilar el resultado molecular, la edad al diagnóstico y el sexo. **Análisis estadístico.** Se empleará estadística descriptiva: las variables categóricas se expresarán como frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión.

Palabras clave: Sarcoma de Ewing; Proteínas de Fusión Oncogénica; Proteína EWS de Unión a ARN.

3. INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing es una neoplasia maligna de células pequeñas y redondas que presenta frecuentemente características moleculares conocidas (1). Surge a partir de una célula madre mesenquimatosa en la médula ósea. Históricamente presentaba diversos términos que actualmente están en desuso, ya que todos se referían al mismo tumor. Característicamente, es un tumor de comportamiento agresivo y hasta un 25% de pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico, siendo uno de los factores pronósticos negativos, así como el volumen del tumor, el sitio anatómico afectado, la edad y el sexo (2).

La literatura describe que entre un 85% y 90% de los casos se asocia con un reordenamiento cromosómico específico, donde el gen EWSR1 en el cromosoma 22 (22q12) se trasloca con el gen FLI1, ubicado en el cromosoma 11 (11q24); como resultado se forma una oncoproteína de fusión (1). Aproximadamente el 10% de los casos son causados por reordenamientos con el gen ERG, y mucho menos comunes con otros oncogenes de la familia ETS (ETV1, ETV4, FEV). En muy raras ocasiones, otro miembro de la familia FET, el gen FUS, puede reemplazar al gen EWSR1. Se han descrito variantes atípicas mucho más raras (1).

Los puntos de corte en los cromosomas crean el gen de fusión EWSR1-FLI1 en tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 se presenta en 3 de cada 5 pacientes, donde el punto de quiebre en EWSR1 causa que el exón 7 del gen se fusione con el exón 6 del gen FLI1 (3). Mientras que el tipo 2 aparece en 1 de cada 5 pacientes y se caracteriza por presentar fusión con el exón 5 del gen FLI1 (3). Estudios iniciales afirmaron que el tipo de transcrito tenía valor pronóstico; sin embargo, nuevos estudios recientes no

pudieron replicar dichos resultados, por lo que actualmente el subtipo 1 (EWSR1-FLI1) tiene un valor pronóstico aún sin definir (4). También existe heterogeneidad tumoral, probablemente por mecanismos epigenéticos que regulen la expresión y actividad de los genes de fusión (2). Estudios mostraron que un grupo de pacientes con sarcoma de Ewing presentaban alteraciones en los genes STAG2 y, menos comúnmente, en TP53; los tumores que exhibieron variantes oncogénicas tuvieron una tasa de sobrevida global marcadamente disminuida en relación a los pacientes que tenían variantes en solo uno de los dos genes (2).

Es importante recalcar que esta neoplasia mesenquimatosa afecta mayormente a poblaciones pediátricas, específicamente entre los 10 y 19 años (1). Se han reportado casos muy raros en neonatos y lactantes. Hay una afectación mayor en personas blancas, en comparación con gente de ascendencia africana o asiática. Los hombres están ligeramente más afectados en comparación con las mujeres. La incidencia de los sitios primarios anatómicos del tumor la encabezan los tejidos blandos, siendo alrededor del 20% de los casos, seguido de la pelvis, tibia, peroné, rótulo y pie; las localizaciones menos frecuentes son el radio, cúbito y mano (1).

Los jóvenes suelen tener mejor desenlace clínico, particularmente los menores de 10 años; por el contrario, los pacientes mayores de 18 años tienen un peor desenlace. Este patrón también se observa al considerar el sexo biológico del paciente, siendo las mujeres las que tienen mejor pronóstico en relación a los hombres (1).

Actualmente, la clasificación vigente modificada en 2020 por la OMS divide en cuatro entidades a los sarcomas de células redondas indiferenciadas: los sarcomas de Ewing; los sarcomas con reordenamientos con oncogenes que no pertenecen a

la familia ETS (como NFATC2, PATZ1, SMARCA5, etc.); los sarcomas con alteraciones genéticas en el gen CIC; y, por último, los sarcomas que presentan alteraciones en BCOR (5).

En Perú, existe una limitación tecnológica que impide la recolección masiva de datos, tanto por cuestiones geográficas, sociales y económicas para acceder a servicios de salud que puedan realizar estos estudios dentro de su cartera institucional (6). Además, se cuenta con una cantidad de casos muy limitada, aun siendo un instituto de referencia nacional. Por lo que el fin de este estudio es retratar dichas características y así sentar bases de datos iniciales para que futuras investigaciones puedan usar como apoyo o referencia.

En Latinoamérica, la confirmación molecular del sarcoma de Ewing todavía es limitada. En un análisis multicéntrico de 396 pacientes del grupo cooperativo latinoamericano, la translocación de EWSR1 se confirmó mediante FISH o PCR solo en el 18,6% de los casos (6), y en una serie pediátrica argentina la RT-PCR detectó la fusión EWSR1-FLI1 en 7 de 13 tumores, con transcritos tipo 1, tipo 2 y otras variantes (7). En el Perú, las series publicadas describen las características clínicas, el tratamiento y la sobrevida de estos pacientes sin informar resultados de pruebas moleculares (8,9); la serie del INEN de 40 adolescentes y adultos atendidos entre 2010 y 2022 informó únicamente marcadores inmunohistoquímicos (9). La falta de datos moleculares propios impide conocer la frecuencia de los genes de fusión y de sus tipos de transcrito en la población peruana y compararla con la de otras regiones, lo que limita la caracterización epidemiológica de esta neoplasia rara. Describir los resultados moleculares registrados en el INEN, centro de referencia

nacional, permitirá contar con información local sobre esta enfermedad y servirá de referencia para el diagnóstico molecular y para estudios posteriores en el país.

Este estudio describe el perfil molecular genético, la edad y el sexo de los pacientes con sarcoma de Ewing del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, con el propósito de aportar la primera caracterización molecular descriptiva de esta neoplasia en nuestra población y fundamentar futuras investigaciones. La pregunta de investigación es: ¿cuál es el perfil molecular genético de los sarcomas de Ewing diagnosticados en pacientes del INEN entre el periodo 2019-2025?

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Describir el perfil molecular genético de los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el periodo 2019-2025.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de los resultados de la prueba molecular genética, en las categorías “detectado”, “no detectado” e “indeterminado”.
2. Describir la frecuencia de los genes de fusión detectados (EWSR1-FLI1 tipo 1, EWSR1-FLI1 tipo 2, EWSR1-ERG y variantes atípicas).
3. Describir el perfil molecular genético según el sexo y el grupo etario de los pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, basado en la revisión de fuentes de datos secundarias, constituidas por los registros informáticos del área de biología molecular del servicio de genética y las historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se identificarán los pacientes diagnosticados con sarcoma de Ewing entre 2019 y 2025 y se recopilarán sus perfiles genéticos registrados en la base de datos institucional.

b) Población

La población de estudio está constituida por todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing atendidos en el INEN durante el periodo 2019-2025, con resultado de prueba molecular genética registrado en la base de datos del área de biología molecular del servicio de genética. La población se ubica espacialmente en el INEN y temporalmente en el periodo comprendido entre los años 2019 y 2025. Se consideraron diagnosticados en el INEN los pacientes cuya revisión anatomopatológica y resultado molecular se realizaron en dicha institución, independientemente de la procedencia original de la muestra. El periodo de estudio comprende los años 2019 a 2025. No se incluirá el año 2023, debido a que sus registros no se encuentran disponibles en el sistema informático del área de biología molecular, por lo que su exclusión responde a la disponibilidad de la fuente de datos y no a un criterio clínico. La exclusión de un año completo puede introducir un sesgo de selección temporal y afectar la representatividad de la serie si la frecuencia

de los genes de fusión o la técnica empleada hubieran variado durante ese año, posibilidad que se consignará como limitación del estudio.

Criterios de selección

Criterio de inclusión: Paciente con diagnóstico de sarcoma de Ewing con anatomía patológica compatible o sugerente y que cuente con resultado de prueba molecular genética.

Criterio de exclusión:

- Reclasificación diagnóstica final a otra entidad, incluidos los sarcomas con reordenamiento de CIC o con alteraciones de BCOR, consignada en el informe anatomopatológico o molecular.
- Casos "NO PROCEDE" por calidad de la muestra.
- Duplicados.
- Historias clínicas o registros moleculares incompletos en las variables principales del estudio.

c) Muestra

Al tratarse de una población reducida, se estudiará la totalidad de los casos que cumplan los criterios de selección; es decir, la muestra es igual a la población, por lo que no se aplica una fórmula de cálculo de tamaño muestral. Corresponde a un muestreo no probabilístico por conveniencia, en la modalidad de censo de los casos elegibles. Las unidades de análisis son los pacientes con sarcoma de Ewing que cumplen los criterios de inclusión; las unidades de muestreo corresponden a los registros de la base de datos del área de biología molecular del INEN.

d) Definición operacional de variables

Variable principal: perfil molecular genético. Tipo: cualitativa. Escala de medición: nominal. Definición operacional: resultado de la prueba molecular genética registrado en la base de datos, clasificado en las categorías de resultado molecular "detectado" (con especificación del gen de fusión identificado, como EWSR1-FLI1 tipo 1, tipo 2, EWSR1-ERG o variantes atípicas), "no detectado" e "indeterminado". Forma de registro: detectado EWSR1-FLI1 tipo 1 (1), detectado EWSR1-FLI1 tipo 2 (2), detectado EWSR1-ERG (3), detectado variante atípica (4), no detectado (5) e indeterminado (6).

Fuerza del diagnóstico. Tipo: cualitativa. Escala de medición: nominal. Definición operacional: grado de certeza del diagnóstico anatomopatológico del sarcoma de Ewing, clasificado como "compatible" o "sugerente". Forma de registro: compatible (1) y sugerente (2).

Edad al diagnóstico. Tipo: cuantitativa. Escala de medición: razón. Definición operacional: edad del paciente en años al momento del diagnóstico. Forma de registro: número entero de años.

Grupo etario. Tipo: cualitativa. Escala de medición: ordinal. Definición operacional: categoría de la edad al diagnóstico según el comportamiento clínico y el pronóstico descritos para cada grupo (1). Forma de registro: menor de 10 años (1), de 10 a 18 años (2) y mayor de 18 años (3).

Sexo. Tipo: cualitativa. Escala de medición: nominal. Definición operacional: sexo biológico registrado en la historia clínica, clasificado como masculino o femenino. Forma de registro: femenino (0) y masculino (1).

e) Procedimientos y técnicas

Se realizará una revisión de la base de datos del área de biología molecular del servicio de genética del INEN, correspondiente al periodo 2019-2025. Las pruebas moleculares fueron realizadas por el área de biología molecular del servicio de genética del INEN como parte de la atención asistencial, mediante transcripción reversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para la detección de los transcritos de fusión de EWSR1, técnica que permite identificar el gen pareja y el tipo de transcrito (10). Se identificarán los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing y se recopilarán las siguientes variables: resultado de la prueba molecular genética, fuerza del diagnóstico anatomopatológico, edad al diagnóstico y sexo. Los datos se registrarán en una ficha de recolección de datos elaborada para el estudio.

f) Aspectos éticos del estudio

El presente proyecto, antes de su ejecución, será aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de una base de datos institucional preexistente, no se realizarán intervenciones sobre los pacientes ni se requerirá consentimiento informado individual; los datos serán manejados de manera confidencial, respetando los principios de la Declaración de Helsinki. Para garantizar la confidencialidad, a cada paciente se le asignará un código alfanumérico único (SE-001, SE-002, etc.); la tabla de correspondencia entre este código y el número de historia clínica será custodiada por el investigador principal y no formará parte de la base de datos de análisis. El tratamiento de los

datos personales de los pacientes se realizará en estricto cumplimiento de la Ley N.º 29733, Ley de Protección de Datos Personales, y su reglamento, garantizando el principio de confidencialidad y la protección de datos sensibles en el ámbito de la salud.

g) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresarán como frecuencias absolutas y porcentajes. La variable cuantitativa se expresará mediante medidas de tendencia central y dispersión. Los resultados se presentarán en tablas de frecuencias y gráficos descriptivos. La frecuencia de los genes de fusión se calculará sobre el total de casos con resultado detectado. Asimismo, se elaborarán tablas cruzadas (análisis bivariado descriptivo) para explorar la distribución del perfil molecular genético según el sexo y el grupo etario.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giordano G, Beghini A. EWS-FLI1's role in Ewing sarcoma: a driver of development and phenotypic diversity. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol [Internet]. 2025 [citado 5 nov 2026]. Disponible en: http://atlasgeneticsoncology.org/deep-insight/209334
2. Apfelbaum AA, Wrenn ED, Lawlor ER. The importance of fusion protein activity in Ewing sarcoma and the cell intrinsic and extrinsic factors that regulate it: a review. Front Oncol. 2022;12:1044707. doi: 10.3389/fonc.2022.1044707.
3. de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol. 1998;16(4):1248-55.
4. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, Shimada H, Wing MR, Krailo MD, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2010;28(12):1989-94. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5845.
5. Dehner CA, Lazar AJ, Chrisinger JSA. Updates on WHO classification for small round cell tumors: Ewing sarcoma vs. everything else. Hum Pathol. 2024;147:101-13. doi: 10.1016/j.humpath.2024.01.007.
6. Brunetto AT, Gregianin LJ, Sinigaglia M, Pestilho JFCS, Rose A, Villarroel M, et al. Pathologic and molecular diagnosis of Ewing sarcoma: a multicenter analysis from the Latin American Cooperative Group trial. J Pediatr Hematol Oncol. 2026;48(1):6-12. doi: 10.1097/MPH.0000000000003145.
7. Massone CA, Colli S, García Lombardi M, De Matteo E, Preciado MV. Diagnóstico molecular en biopsias de sarcoma de Ewing y rabdomiosarcomas pediátricos: experiencia en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Bioquím Patol Clín. 2021;85(2):35-42.
8. Rios L, Vásquez L, Silva JM, Sialer L, Maza I, Oscanoa M, et al. Factores pronósticos y sobrevida en pacientes menores de 18 años con tumores de la familia del sarcoma de Ewing: experiencia de 10 años. Horiz Med. 2017;17(4):6-14. doi: 10.24265/horizmed.2017.v17n4.02.
9. Otoya I, Chavez Jimenez LDC, Calle C, Haro Varas JC, Paitan Amaro VR, Calderon Anticona MJ, et al. Ewing's sarcoma in adolescents and adults: 12-year experience from a reference center in Peru. ESMO Open. 2024;9(Suppl 2):102513. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102513.
10. Rodríguez-Martín C, Alonso J. Molecular approaches to diagnosis in Ewing sarcoma: RT-PCR. Methods Mol Biol. 2021;2226:85-103. doi: 10.1007/978-1-0716-1020-6_7.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Rubro	Descripción	Cantidad	Costo unitario (S/)	Subtotal (S/)
Materiales de escritorio	Papel bond A4, lapiceros, folder y archivador	1 lote	60.00	60.00
Impresiones	Fichas de recolección y documentos para los comités	300 hojas	0.10	30.00
Recursos tecnológicos	Computadora portátil (propia del investigador)	1	0.00	0.00
Recursos tecnológicos	Memoria USB de 32 GB	1	35.00	35.00
Internet	Servicio de internet durante la ejecución	6 meses	50.00	300.00
Recolección y procesamiento de datos	Elaboración, digitación y depuración de la base de datos	1	200.00	200.00
Análisis estadístico	Asesoría estadística	1	500.00	500.00
Movilidad	Traslados al INEN durante la recolección de datos	20	20.00	400.00
Subtotal				**1,525.00**
Otros	Imprevistos (10% del subtotal)	—	—	152.50
Total				**1,677.50**

El proyecto será autofinanciado por el investigador y no representará gastos adicionales para el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Cronograma

Actividades	2026		2027							
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Elaboración y corrección del protocolo	X									
Revisión y aprobación por Posgrado	X	X								
Elaboración de documentos para Comité de Ética		X								
Evaluación y aprobación por Comité de Ética			X	X						
Obtención de permisos institucionales				X	X					
Diseño y validación de base de datos					X					
Recolección de datos					X	X				
Control de calidad y depuración de datos						X	X			
Análisis estadístico							X			
Interpretación de resultados								X		
Redacción del informe final								X	X	
Revisión final por asesor									X	
Sustentación y difusión de resultados										X

8. ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Registro de datos de pacientes con sarcoma de Ewing (periodo 2019-2025, INEN). Fuente: base de datos del área de biología molecular del servicio de genética e historias clínicas virtuales.

N.°	Código de caso	Fuerza del diagnóstico	Resultado molecular	Gen de fusión	Edad al diagnóstico	Sexo
1	SE-001	Compatible	Detectado	EWSR1-FLI1 tipo 2	21	Femenino
2	SE-002	Sugerente	No detectado	—	10	Masculino

Anexo 2: Tabla de operacionalización de las variables

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR/FORMA DE REGISTRO
Perfil molecular genético	Resultado de la prueba molecular genética registrado en la base de datos del área de biología molecular, con especificación del gen de fusión cuando el resultado es detectado	Cualitativa politómica	Nominal	Detectado EWSR1-FLI1 tipo 1 (1) Detectado EWSR1-FLI1 tipo 2 (2) Detectado EWSR1-ERG (3) Detectado variante atípica (4) No detectado (5) Indeterminado (6)
Fuerza del diagnóstico	Grado de certeza del diagnóstico anatomopatológico del sarcoma de Ewing	Cualitativa dicotómica	Nominal	Compatible (1) Sugerente (2)
Edad al diagnóstico	Edad del paciente en años al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Grupo etario	Categoría de la edad al diagnóstico	Cualitativa politómica	Ordinal	Menor de 10 años (1) De 10 a 18 años (2) Mayor de 18 años (3)
Sexo	Sexo biológico registrado en la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Femenino (0) Masculino (1)