

Ancestría genética y cáncer en América Latina: evidencia emergente y retos hacia la medicina de precisión

Genetic ancestry and cancer in Latin America: emergent evidence and challenges for precision medicine

»Diana Torres¹

»Robert de Deugd²

»Andrés F. Cardona³

»Pilar Guatibonza⁴



¹Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²FilaTech Technology GmbH, Remagen, Germany

³Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

⁴Investigador independiente, Rostock, Germany

Recibido el 18 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.830>

Resumen

Introducción: América Latina constituye un mosaico genético trihíbrido, con ~50–60% de ancestría europea, ~30–40% indígena americana (IA) y ~10% africana, además de aportes regionales de ancestría asiática (p. ej., Perú). Estas fracciones modulan la biología tumoral y la expresión de biomarcadores.

Métodos: se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre ancestría genética y cáncer en América Latina. Se incluyeron estudios de genética poblacional, GWAS, mapeo de mestizaje, perfiles somáticos y análisis multiómicos. La evidencia se organizó por tipo de cáncer y componente ancestral, considerando su relevancia clínica y traslacional.

Resultados: en cáncer de mama, cada incremento de +10% de ancestría IA se asocia con una reducción aproximada del 15–20% del riesgo, atribuida parcialmente a un haplotipo protector de IA en 6q25/ESR1; sin embargo, varias cohortes reportan mayor frecuencia de subtipos agresivos (HER2/TNBC) con mayor IA. En cáncer de próstata, +10% de IA reduce el riesgo en ~16%, y las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) son útiles si se calibran en poblaciones mestizas. En cáncer de pulmón,

* **Autor para correspondencia:** Pilar Guatibonza, PhD. Investigador independiente, Rostock, Germany

Correo electrónico: ypilarg@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.830>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

una mayor IA se asocia con mutaciones frecuentes en EGFR y firmas mutacionales distintivas. Otros patrones incluyen riesgo de vesícula en mapuches y diferencias ancestría dependientes en cáncer colorrectal y hepatocelular.

Discusión: la regulación génica y los perfiles somáticos respaldan estas asociaciones, con aplicabilidad limitada por la subrepresentación latinoamericana.

Conclusión: integrar sistemáticamente la ancestría genética en la epidemiología, los biomarcadores y los ensayos clínicos es esencial para avanzar hacia una oncología de precisión equitativa en América Latina.

Palabras clave: neoplasias; medicina de precisión; variación genética; grupos étnicos.

Abstract

Introduction: Latin America constitutes a tri-hybrid genetic mosaic, with ~50–60% European, ~30–40% Indigenous American (IA), and ~10% African ancestry, alongside regional contributions of Asian ancestry (e.g., Peru). These fractions modulate tumor biology and biomarker expression.

Methods: an exhaustive review of the literature on genetic ancestry and cancer in Latin America was conducted. Included studies encompassed population genetics, genome-wide association studies (GWAS), admixture mapping, somatic profiling, and multi-omics analyses. Evidence was organized by cancer type and ancestral component, considering clinical and translational relevance.

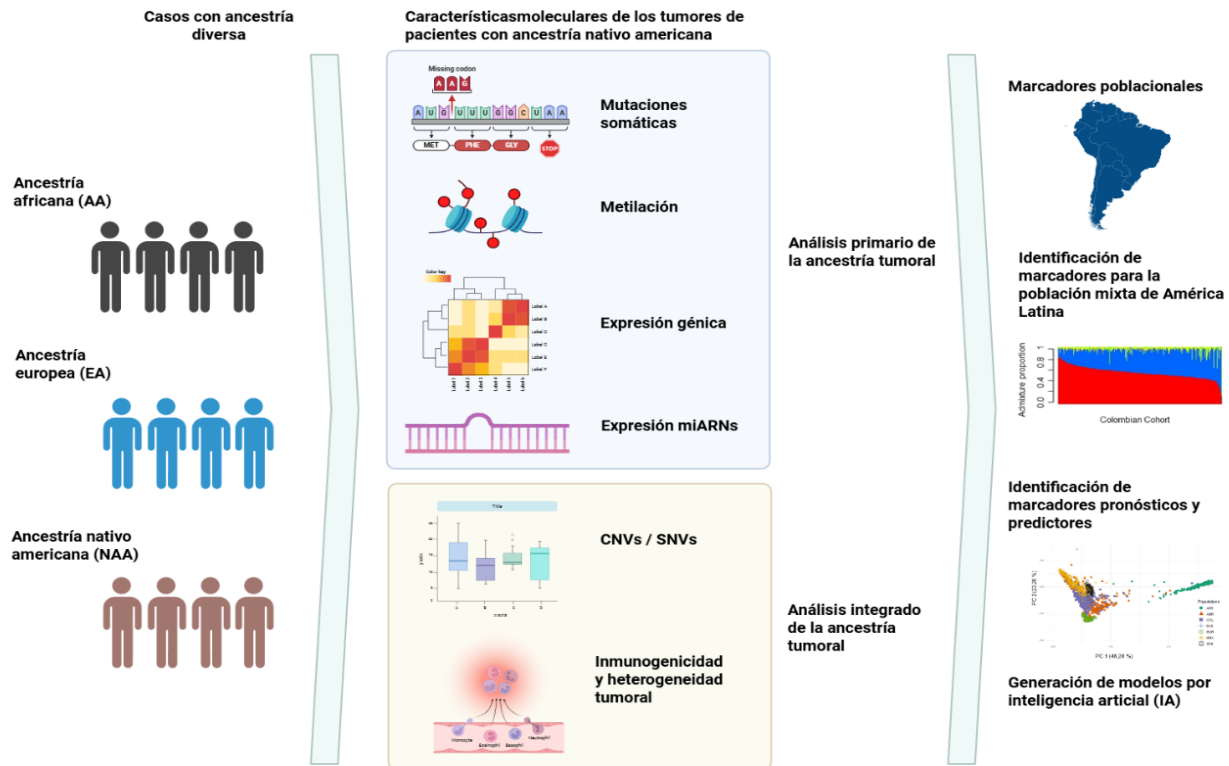
Results: in breast cancer, each +10% increase in IA ancestry is associated with an approximately 15–20% reduction in risk, partly attributable to a protective IA haplotype at 6q25/ESR1; however, several cohorts report a higher frequency of aggressive subtypes (*HER2*/TNBC) with increasing IA ancestry. In prostate cancer, a +10% increase in IA ancestry reduces risk by ~16%, and polygenic risk scores (PRS) are informative when calibrated in admixed populations. In lung cancer, higher IA ancestry is associated with frequent *EGFR* mutations and distinct mutational signatures. Additional patterns include increased gallbladder cancer risk in Mapuche populations and ancestry-dependent differences in colorectal and hepatocellular cancers.

Discussion: differences in gene regulation and somatic profiles support these associations, although limited Latin American representation constrains their applicability.

Conclusion: systematic integration of genetic ancestry into epidemiology, biomarkers, and clinical trials is essential to advance equitable precision oncology in Latin America.

Keywords: neoplasms; precision medicine; genetic variation; ethnic groups.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los estudios de ancestría analizan el origen genético de los individuos y su influencia en la biología del cáncer, y considerando el riesgo, la respuesta a diversas intervenciones y la disparidad diagnóstica y terapéutica.
- La evaluación de la ancestría poblacional del cáncer permite mejorar el análisis de patrones hereditarios, corregir sesgos entre subgrupos étnicos, integrar la diversidad genómica en la medicina de precisión y ajustar diversos procesos diagnósticos y terapéuticos.
- El análisis de la ancestría genómica permite caracterizar y ajustar la epidemiología molecular del cáncer en América Latina.

Introducción

El cáncer es una causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel global, con disparidades en la incidencia, el tratamiento y los desenlaces, relacionadas con factores genéticos, socioeconómicos y raciales. Estas desigualdades generan diagnósticos tardíos y una mayor carga económica^{1,2}. En América Latina, la alta diversidad genética modula la susceptibilidad a distintos tipos de cáncer³. El panorama genómico del cáncer en América Latina está profundamente influido por la historia de mestizaje trihíbrido entre poblaciones indígenas americanas, europeas y africanas, con aportaciones adicionales de ancestría asiática en regiones específicas (p. ej., Perú y el Caribe). Las poblaciones latinas muestran una alta diversidad genética, producto de un mestizaje multigeneracional, y abarcan a individuos de América Latina y sus descendientes en Estados Unidos³. Esta diversidad ha generado un mosaico de ancestría tanto a nivel global (proporciones individuales de mezcla) como a nivel local (segmentos cromosómicos heredados de diferentes linajes), que impacta directamente la arquitectura genética, la susceptibilidad a enfermedades complejas, la biología tumoral y la distribución de biomarcadores^{4,5}.

Los estudios de genética poblacional a gran escala evidencian una heterogeneidad marcada entre y dentro de los países latinoamericanos: la ancestría indígena americana supera el 60% en Perú, Bolivia, México y partes de Centroamérica; la europea predomina en Argentina, Uruguay y el sur de Brasil; y la africana se encuentra enriquecida en el Caribe y en las costas del noreste de Brasil, con estructuras subcontinentales de alta resolución (p. ej., maya, andina) en cada nación^{1,6}. En Colombia, un estudio reciente mostró que, en una cohorte con cáncer, las proporciones globales de ancestría fueron, en promedio: 45,7% europeas, 46,2% indígenas americanas y 8,1% africanas⁴.

Evidencia reciente del Genetics of Latin American Diversity Project (GLAD), que incluye a más de 53.000 individuos, confirma esta heterogeneidad y documenta que las diferencias de ancestría explican la variabilidad en fenotipos clínicos y perfiles moleculares, además de resaltar que la subrepresentación de latinoamericanos en estudios genómicos limita la portabilidad de herramientas de predicción y de medicina de precisión⁶. En este contexto, la ancestría debe considerarse no solo como un descriptor demográfico, sino también como una variable biológica con consecuencias clínicas, lo que subraya la urgencia de diseñar estrategias de epidemiología, prevención y oncología de precisión, informadas por el trasfondo ancestral de la región.

Las fracciones de ancestría en poblaciones latinoamericanas se asocian con la susceptibilidad al cáncer y la distribución de subtipos moleculares, con efectos específicos por tejido y subtipo tumoral. En cáncer de mama, cada +10% de ancestría indígena americana (IA) reduce el riesgo global en ~15–20% por un haplotipo protector en 6q25/ESR1, aunque mayor IA también se vincula a subtipos HER2+ y triple negativo^{3,7-16}. En la próstata, cada +10% de IA reduce ~16% el riesgo, con >80% de alelos de riesgo mostrando efectos consistentes y frecuencias diferenciales de alteraciones somáticas relevantes¹⁷⁻¹⁹. En pulmón, mayor IA se asocia con enriquecimiento de mutaciones en EGFR y firmas mutacionales distintivas, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas²⁰⁻²². Otros hallazgos incluyen mayor riesgo de cáncer de vesícula en poblaciones con alta ancestría mapuche, asociaciones entre ancestría africana y cáncer colorrectal en colombianos, y perfiles etiológicos diferenciados en carcinoma hepatocelular según el trasfondo genético y las exposiciones ambientales²³⁻²⁸.

Estudios integrativos de genómica poblacional y cáncer demuestran que la ancestría

genética modula tanto la regulación de la expresión génica como la biología tumoral. En poblaciones con alta proporción de ancestría indígena americana (IA), los análisis de WGS/RNA-seq evidencian una heredabilidad reducida de la expresión génica y un número significativamente menor de anc-eQTLs detectables, atribuible a la menor heterocigosidad y diversidad genética en los segmentos IA, lo que sugiere mecanismos diferenciales de susceptibilidad a enfermedad²⁹. En el ámbito somático, análisis multiómicos pancáncer han identificado diferencias asociadas a la ancestría en mutaciones conductoras, alteraciones en número de copias, metilación y señalización inmune, confirmando que tanto la ancestría global como la local actúan como modificadores biológicos de la tumorigénesis³⁰. Complementariamente, se ha demostrado que la inferencia de ancestría a partir de paneles clínicos de cáncer en poblaciones latinoamericanas ofrece resultados altamente concordantes con estimaciones de WGS, lo que facilita la integración de la ancestría en el perfilado molecular y en la interpretación de biomarcadores clínicos¹.

A pesar de que los latinoamericanos constituyen una fracción sustancial de la población mundial, siguen estando marcadamente subrepresentados en los estudios de asociación genómica (GWAS) y en el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), lo que se traduce en un rendimiento predictivo reducido, la omisión de señales específicas por ancestría y un mayor riesgo de errores de clasificación al extrapolar referencias eurocéntricas a contextos mestizos^{5,31-33}. Esta brecha científica se suma a las barreras estructurales de acceso a la atención oncológica en la región y a la elevada carga de cáncer reportada por GLOBOCAN, lo que amplifica las disparidades a lo largo de todo el continuo de la enfermedad, desde la predicción de riesgo y el tamizaje hasta el tratamiento y los desenlaces clínicos³⁴. Comprender cómo la ancestría influye en la biología tumoral

y en la respuesta a los tratamientos puede mejorar las estrategias de prevención y las terapias dirigidas³⁵. Además, desde el punto de vista diagnóstico, es importante recalcar que muchas de las variantes genéticas de la población latinoamericana están subrepresentadas o ausentes en bases de datos poblacionales, que incluyen un número elevado de individuos caucásicos, pero un bajo número de latinos.^{1,36,37}

Esta revisión tiene como propósito sintetizar la evidencia emergente, dilucidar los mecanismos biológicos subyacentes y proponer una agenda de investigación e implementación que incorpore de manera sistemática la ancestría global y local en estudios epidemiológicos, en el desarrollo y validación de biomarcadores, en la construcción de PRS, en el diseño de ensayos clínicos y en la práctica clínica rutinaria. El objetivo final es avanzar hacia una medicina de precisión, equitativa y contextualizada, informada por la ancestría en América Latina.

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva y crítica de la literatura científica sobre ancestría genética y cáncer en América Latina. Se identificaron y analizaron estudios de genética poblacional, estudios de asociación del genoma completo (GWAS), mapeo de mestizaje, perfiles somáticos y análisis multiómicos publicados en bases de datos biomédicas internacionales. Se incluyeron investigaciones que evaluaron ancestría global y local mediante marcadores informativos de ancestría, secuenciación genómica o paneles dirigidos, así como estudios que relacionaron la ancestría con riesgo de cáncer, subtipos tumorales, biomarcadores y relevancia clínica. La evidencia se organizó por tipo de cáncer y componente ancestral (indígena americano, europeo y africano), priorizando estudios con implicaciones traslacionales para la medicina de

precisión en poblaciones latinoamericanas.

Resultados

Los resultados se organizan por tipo de cáncer, sintetizando la evidencia disponible sobre la relación entre la ancestría genética y la susceptibilidad, los subtipos tumorales, los perfiles somáticos y la relevancia clínica en poblaciones latinoamericanas. Se priorizaron neoplasias con mayor carga epidemiológica en la región y aquellas para las cuales existe evidencia consistente de efectos ancestría dependientes, incluyendo cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrectal, gástrico, hepatocelular, vesícula biliar y leucemia linfoblástica aguda.

Inferencia de la ancestría genética

Aunque los paneles genéticos modernos pueden estimar con precisión las proporciones de ancestría a partir de la distribución de SNP¹, pocas compañías incorporan esta herramienta y una proporción considerable de paneles, exomas y genomas comerciales no reportan información de ancestría. Sin embargo, su inferencia en investigación oncológica es fundamental para identificar variantes de riesgo y optimizar la medicina de precisión. Los enfoques pueden agruparse en dos categorías: análisis primarios, que incluyen mutaciones somáticas, metilación, expresión génica y perfiles de mRNA/miRNA; y análisis integrativos, que abarcan eQTLs, vías moleculares del cáncer e inmunogenicidad tumoral^{30,35}.

Desde 2007 se han desarrollado métodos que, a partir de single nucleotide polymorphisms (SNP) y datos de secuenciación del exoma, permiten inferir la ancestría mediante algoritmos como EIGENSOFT³⁸, ADMIXTURE³⁹, PLINK, EthSEQ, SHAPEIT y RFMix, entre otros³⁰.

Actualmente, estos enfoques se han integrado en paneles diagnósticos de cáncer, como MSK-IMPACT y TruSight™ Hereditary Cancer Panel, que permiten estimaciones precisas de la ancestría global con alta concordancia con la secuenciación del genoma completo, considerada el *gold standard*^{1,33}. Por ejemplo, aunque el panel TruSight™ incluye 4.785 SNP frente a los ~8,4 millones de un genoma completo, las proporciones de ancestría inferidas muestran una elevada concordancia con WGS¹. De forma consistente, se ha demostrado que ~5.000 SNP son suficientes para estimar la ancestría en paneles como FoundationOne CDx y MSK-IMPACT; sin embargo, al basarse en ADN tumoral (somático), la presencia de mutaciones somáticas, CNV y de pérdidas de heterocigosidad puede afectar la precisión de la estimación¹.

La base de datos ExAC infiere la ancestría a partir de los *calls* o llamados, mediante análisis de componentes principales (PCA), estratificando los SNP e identificando clústeres mayores de ancestría continental³⁰. El amplio número de herramientas disponibles para evaluar la ancestría refleja la existencia de variaciones en perfiles mutacionales, regulación epigenética y expresión génica que definen subpoblaciones específicas; diferencias que pueden impactar el diagnóstico temprano, el descubrimiento de biomarcadores y la identificación de dianas terapéuticas³⁵. La influencia de la ancestría en el riesgo de cáncer está bien documentada; a continuación, se sintetizan los ejemplos mejor estudiados y con mayor respaldo en la evidencia científica hasta la fecha:

Cáncer de Mama

Epidemiología: El cáncer de mama es la principal neoplasia maligna femenina en América Latina, con >210.000 casos nuevos y ~58.000 muertes anuales; a pesar de una menor incidencia que en las regiones de altos ingresos,

la mortalidad sigue siendo desproporcionadamente alta debido a las brechas en detección temprana y acceso a tratamientos efectivos³⁴.

Mapeo de mestizaje, loci protectores y efectos específicos de ancestría: los estudios sobre mestizaje en poblaciones latinas han mostrado de manera consistente que la ancestría indígena americana (IA) ejerce un efecto protector frente al cáncer de mama. En latinas de Estados Unidos, cada incremento del 25% en ancestría IA se asoció con una reducción del riesgo de ~28–44%, mientras que una mayor fracción europea lo incrementó^{7,9}. De forma concordante, análisis poblacionales estiman que un aumento del 10% en la IA se relaciona con un ~15% menor riesgo de cáncer de mama^{10,40,41}. Además, las mujeres latinas presentan una menor incidencia de cáncer de mama que las mujeres blancas⁴², lo que refuerza la asociación entre una mayor ancestría europea y un mayor riesgo de cáncer en esta población^{7,40}.

En este contexto, el mapeo de mestizaje identificó un haplotipo derivado de IA en 6q25 (rs140068132-G, adyacente a ESR1) que reduce el riesgo en ~40%, un alelo común en IA, pero raro en otras poblaciones⁷. Este efecto se replicó en Perú (77–81% IA), donde la frecuencia del alelo protector fue significativamente menor en casos que en controles (14% vs. 25%; OR=0,53), con un impacto particularmente fuerte en subtipos HER2+ y ER– (OR=0,39–0,42)¹³. Análisis en México y Colombia confirmaron reducciones proporcionales del riesgo atribuibles a la ancestría IA (~2% por cada 1% adicional), y mediante aleatorización mendeliana se corroboró el carácter causal de esta relación^{40,41}. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la existencia de loci protectores específicos de ancestría en 6q25/ESR1, subrayando la importancia de integrar la ancestría en modelos de riesgo, en la investigación traslacional y en estrategias de medicina de precisión en América Latina.

Genes de alta penetrancia, eventos fundadores y loci emergentes de susceptibilidad: los estudios regionales de epidemiología genética han demostrado que las variantes patogénicas en BRCA1/2 presentan un patrón distintivo en América Latina, con mutaciones recurrentes y efectos fundadores documentados en México, Colombia, Brasil y Chile, reflejo de la historia demográfica regional y con frecuencia subestimados en marcos de referencia eurocéntricos⁴³. Más allá de los genes clásicos, un análisis de exomas y paneles en 8.614 mujeres hispanas latinas identificó a FANCM como un nuevo locus de susceptibilidad, con variantes de pérdida de función que confieren un riesgo significativamente elevado de cáncer de mama ER-negativo (OR=6,7; IC 95%= 2,9–15,6), además de confirmar la relevancia de BRCA1/2 y PALB2⁴⁴. Estos hallazgos subrayan la necesidad de implementar paneles multigénicos calibrados para poblaciones mestizas, acompañados de estrategias de curación de variantes y modelos de predicción ajustados a nivel regional, como pasos fundamentales hacia una oncología de precisión más representativa y equitativa en América Latina.

Perfil somático: las mujeres latinoamericanas presentan con mayor frecuencia fenotipos tumorales agresivos, incluyendo tasas elevadas de cáncer de mama HER2-enriquecido y triple negativo (TNBC)⁴⁵. En cohortes colombianas, los tumores luminal B están sobrerrepresentados en comparación con los luminal A y se caracterizan por la sobreexpresión de genes de proliferación (MKI67, CDK1, TOP2A) y la regulación al alza, asociada a la ancestría indígena americana (IA), de ERBB2 y de genes coamplificados (GRB7, MIEN1), rasgos vinculados a un pronóstico más desfavorable^{11,12,46}. En México, los tumores en mujeres hispanas mexicanas exhiben perfiles moleculares distintivos, que incluyen: (i) un inicio más temprano de la enfermedad, particularmente en subtipos agresivos; (ii) un enriquecimiento de la firma mutacional

COSMIC 1, incluso en pacientes jóvenes, lo que sugiere un envejecimiento biológico acelerado; y (iii) tumores luminales con un fenotipo inmunogénico más pronunciado en comparación con caucásicos y asiáticos⁴⁷.

La asociación entre la ancestría y el subtipo molecular ha sido documentada en varios estudios. En 381 mujeres colombianas (48,9% EUR, 42,1% IA, 8,9% AFR), cada aumento del 25% en ancestría IA se asoció con una probabilidad 89% mayor de HER2 positividad (OR=1,89; IC95%=1,22–2,94) y con tumores ER+/HER2+/GRB7– (OR=3,04; IC95%=1,47–6,37), mientras que la ancestría europea mostró una asociación inversa con HER2⁴⁸. De manera concordante, análisis regionales han reportado prevalencias elevadas de HER2 en Perú, Colombia y México (25–30% vs. ~15–20% en cohortes europeas estadounidenses)^{15,46}. No obstante, algunos estudios han descrito asociaciones inversas o heterogéneas (p. ej., ~20% menor riesgo de HER2+ con mayor ancestría IA en contextos específicos), lo que refleja diferencias de cohorte y diseño¹⁴. En cuanto al TNBC, múltiples análisis han asociado una mayor ancestría IA con una mayor probabilidad de este subtipo en diversas cohortes latinoamericanas^{16,49,50}. Estos patrones coexisten con la llamada paradoja hispana: una menor incidencia global de cáncer de mama, pero peores desenlaces, atribuibles tanto a la biología tumoral como a barreras estructurales en el acceso al diagnóstico y al tratamiento^{50,51}.

En paralelo, las mujeres latinoamericanas permanecen marcadamente subrepresentadas en los estudios de desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), representando con frecuencia <1% de las cohortes de descubrimiento y de validación. Esta exclusión se traduce en un bajo rendimiento predictivo y una calibración deficiente en poblaciones mestizas^{32,52}. Análisis trans-ancestría del consorcio BCAC han mostrado que la inclusión

de cohortes diversas permite recuperar señales que se pierden en metaanálisis exclusivamente europeos, como la asociación con ESR1 (significativa solo en modelos trans-ancestría) y CBLB (sugestiva en ancestría africana), lo que ilustra cómo la diversidad genética enriquece el descubrimiento de loci y la interpretación biológica³¹. En este contexto, las prioridades estratégicas incluyen: (i) GWAS de gran escala, estratificados por ancestría, en América Latina; (ii) construcción de PRS sensibles a la ancestría local; y (iii) calibración y validación clínica en cohortes mestizas del mundo real.

Cáncer de Pulmón

Epidemiología: el cáncer de pulmón causa >106.000 casos nuevos y ~95.000 muertes anuales en América Latina; la persistente alta mortalidad subraya la necesidad de un mayor control del tabaco, detección temprana y acceso equitativo a terapias de precisión³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: los estudios sistemáticos y con resolución de ancestría de cáncer de pulmón en América Latina siguen siendo escasos. Dado el mosaico regional de ancestría global y local, es probable que la arquitectura del riesgo hereditario varíe entre subpoblaciones, pero aún se necesitan grandes estudios de GWAS y de secuenciación informados por ancestría para definir la contribución de la variación germinal y calibrar modelos de riesgo en cohortes mestizas. En la práctica, la investigación germinal informada por la ancestría debería priorizar: (i) una representación adecuada de segmentos genómicos derivados de IA, africanos y europeos; (ii) el modelamiento conjunto de la ancestría con el tabaquismo y las exposiciones ambientales; y (iii) la replicación entre países para capturar diferencias de mestizaje a escala final^{34,53}.

Perfil somático: La heterogeneidad genética

en América Latina es clínicamente relevante, ya que países con mayor ancestría indígena americana (IA), como Perú, reportan frecuencias marcadamente más altas de alteraciones somáticas accionables como mutaciones en EGFR (hasta ~55%), mientras que en países con predominio de ancestría europea, como Argentina y Uruguay, dichas frecuencias son menores (~15%)⁵³. El perfilado tumoral multiancestría confirma que la ancestría modula tanto la prevalencia de mutaciones conductora como los procesos mutacionales: en 1.153 cánceres de pulmón de pacientes latinoamericanos, la ancestría IA se asoció con mayor frecuencia de mutaciones en EGFR y menor frecuencia en KRAS y STK11, además de variaciones en la carga mutacional tumoral, hallazgos independientes del tabaquismo y reflejo de procesos biológicos ligados al trasfondo ancestral²⁰. De manera complementaria, un análisis de 6.238 pacientes (84,9% blancos, 8,6% asiáticos, 4,8% afroamericanos, 0,16% nativo americanos y 1,5% otros, incluyendo latinos) evidenció diferencias marcadas en mutaciones accionables y firmas genómicas según la raza, mostrando que la inclusión de pacientes afroamericanos, nativo americanos y latinos permite identificar alteraciones clínicamente relevantes que suelen pasar inadvertidas en cohortes dominadas por poblaciones blancas²¹. En la misma línea, Rhead y colaboradores²² documentaron que la ancestría hispana latina y la ancestría indígena americana (IA/AIA) se asocian positivamente con variantes accionables de EGFR en adenocarcinoma pulmonar, incluso tras ajustar por tabaquismo, además de describir asociaciones específicas entre diferentes ancestrías (EAS, AMR, AFR, EUR) y patrones mutacionales que incluyen EGFR, KRAS, STK11, TP53, CTNNB1 y fusiones en ALK, lo que sugiere trayectorias moleculares diferenciadas según el trasfondo genético. En conjunto, estos hallazgos refuerzan que la proporción de ancestría modula la susceptibilidad y la biología tumoral en el cáncer de pulmón⁵³ y subrayan que la subrepresentación de hispanos latinos en estudios genómicos limita

la aplicabilidad de la oncología de precisión y perpetúa disparidades en salud.

Cáncer de Próstata

Epidemiología: el cáncer de próstata (PrCa) es el cáncer masculino más común en América Latina, responsable de ~22% de los casos incidentes y ~11% de las muertes por cáncer—cifras que subrayan la necesidad de tamizaje equitativo, detección temprana y acceso al tratamiento en toda la región³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: El mayor GWAS de cáncer de próstata (PrCa) en hombres latinos hasta la fecha (2.820 casos; 5.293 controles) integró ancestría global y local y demostró que una mayor ancestría indígena americana (IA) se asocia inversamente con el riesgo: cada aumento del 10% en ancestría IA correspondió a una reducción del 16% en el riesgo (OR=0,84; IC95%=0,81–0,88; $p=1,01 \times 10^{-15}$), asociación que persistió, aunque atenuada, tras la exclusión de un conjunto heterogéneo (OR=0,94; IC95%=0,90–0,99; $p=0,01$). La ancestría africana local en 8q24 mostró asociaciones de riesgo, mientras que ni la ancestría IA ni la africana se correlacionaron con la agresividad. Además, más del 80% de los alelos de riesgo conocidos mostraron efectos de manera consistente y direccional en latinos, y una puntuación poligénica de riesgo (PRS) estratificó eficazmente el riesgo, con el decil superior asociado a un aumento de ~3,2 veces¹⁷. De manera concordante, los análisis multiancestría muestran que cada 10% adicional de ancestría IA se asocia con una reducción aproximada del 15% en el riesgo de PrCa¹⁷. Complementariamente, Wang y colaboradores⁵⁴ identificaron 187 variantes de riesgo, varias de ellas enriquecidas en hombres hispanos latinos y no detectadas en conjuntos de datos predominantemente europeos, lo que evidencia una arquitectura genómica moldeada por el mestizaje y refuerza la necesidad de incluir cohortes diversas en estudios de descu-

brimiento y validación.

Perfil somático: Un análisis dedicado de hombres hispanos autoidentificados dentro de AACR GENIE comparó 118 tumores (78 primarios, 40 metastásicos) con 2.112 de hombres blancos no hispanos. Los tumores hispanos mostraron frecuencias más altas de alteraciones en TMRSS2 (51,3% vs. 31,9%), ERG (42,3% vs. 25,3%) y PARG (4,7% vs. 0,3%) en primarios, y de KRAS en metastásicos (7,5% vs. 1,0%). A pesar de estas diferencias, no se observaron disparidades significativas en la prevalencia de mutaciones accionables ni en los genes de reparación del ADN (DDR), lo que sugiere una elegibilidad similar para terapias dirigidas de precisión. Una limitación clave fue la falta de inferencia de ancestría genética, lo que restringió las conclusiones específicas y resalta la necesidad de estudios integrados de tumor y ancestría¹⁹.

Cáncer Colorrectal

Epidemiología: el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y el cuarto más mortal en América Latina y el Caribe, con ~9% de los casos incidentes y ~8% de las muertes por cáncer, lo que subraya necesidades urgentes de prevención, tamizaje y acceso equitativo al tratamiento³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: en un estudio multicéntrico de casos y controles en Colombia utilizando 678 SNP informativos de ancestría, los controles presentaron un promedio de 39% europeo, 45% indígena americano (IA) y 11% africano. En comparación, los casos con adenomas mostraron mayor ancestría europea (44%) y africana (13%) y menor IA (39%), mientras que los casos con adenocarcinoma tuvieron 38% europea, 43% IA y 14% africana. En modelos ajustados por covariables demográficas, de estilo de vida y clínicas, cada incremento del 10% en la ancestría africana se asoció con un 19% mayor riesgo de adenocarcinoma colorrectal

(OR=1,19; IC95%=1,05–1,35; $p=0,006$) y con una tendencia positiva, no significativa, para los adenomas (OR=1,12; IC95%=0,97–1,30). Por su parte, un aumento del 10% en ancestría europea incrementó significativamente el riesgo de adenomas (OR=1,25; IC95%=1,08–1,46), pero no el de adenocarcinoma (OR=1,02; IC95%=0,90–1,16). No se observó un efecto protector de la ancestría IA, cuyo impacto se reflejó principalmente en la relación inversa con la fracción europea²⁴.

En una cohorte racial y étnicamente diversa de pacientes con cáncer colorrectal de inicio temprano (EOCRC, $n=3.980$), los hispanos (8,6% de la muestra) presentaron la mayor prevalencia de variantes germinales patogénicas o probablemente patogénicas (14%), en comparación con judíos asquenazíes (12,7%), blancos (12,4%), negros (10,3%) y asiáticos (9,5%). De manera destacada, los hispanos mostraron una mayor probabilidad de portar variantes en MLH1 que los pacientes blancos (OR=2,67; IC95%=1,30–5,49; $p=0,007$). Si bien el estudio no incorporó estimaciones de ancestría genética, limitándose a la autoidentificación racial étnica, los hallazgos sugieren una susceptibilidad heredada con características específicas de la población, lo que refuerza la necesidad de implementar estrategias de prueba multigénica informadas por ancestría en el contexto del EOCRC⁵⁵

Perfil somático: los datos somáticos directos y con resolución de ancestría para CCR en poblaciones latinoamericanas siguen siendo limitados. Los estudios disponibles se enfocan principalmente en asociaciones germinales y de ancestría, más que en perfiles de mutación tumoral. Sin embargo, datos del Consorcio Latino de Cáncer Colorrectal (LC3), que analizó genomas completos de muestras tumorales de 718 individuos (latinos y no latinos), mostraron que los tres genes más frecuentemente alterados en todos los grupos ancestrales fueron APC, TP53 y KRAS. En el subgrupo de latinos,

las mutaciones recurrentes en KRAS y PIK3CA fueron menos frecuentes que en tumores de individuos no latinos. Adicionalmente, en poblaciones latinas, la ancestría indígena americana (IA) se asoció con una menor frecuencia de tumores con inestabilidad de microsatélites, aunque en este subtipo no se observaron diferencias en la carga mutacional tumoral atribuibles a la ancestría².

Cáncer Gástrico

Epidemiología: el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común y la tercera causa de muerte por cáncer en América Latina (~6% de los casos; ~8% de las muertes), con una mortalidad persistente que subraya la necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento en la región³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: en pacientes hispanos latinos con cáncer gástrico difuso, las mutaciones germinales en CDH1 se detectan en aproximadamente 16% de los casos, una frecuencia considerablemente mayor que el 3–4% reportado en otras poblaciones. Los portadores se diagnostican a una edad significativamente más temprana (mediana de 41 años vs. 50 años en los no portadores), lo que sugiere un impacto clínico relevante en la historia natural de la enfermedad. Además, ensayos funcionales demostraron que incluso variantes clasificadas como benignas o probablemente benignas pueden inducir fenotipos celulares patogénicos, lo que evidencia las limitaciones de las anotaciones actuales. Estos hallazgos subrayan la necesidad de enfoques sistemáticos e informados por la ancestría en el asesoramiento y en las pruebas genéticas para el cáncer gástrico difuso, así como la interpretación crítica de variantes de CDH1 y la consideración de pruebas en cascada en familias con riesgo hereditario sospechado⁵⁴.

Perfil somático: los tumores gástricos en pacientes hispanos latinos presentan un enriquecimiento marcado del subtipo genómicamente estable (GS), con una prevalencia cercana al 65% en una cohorte de referencia (frente a 21% en blancos y 20% en asiáticos)⁵⁴. Este hallazgo fue confirmado en un análisis multirregional independiente, donde el 48% de los tumores fueron GS, más de 2,3 veces superior a lo observado en las cohortes de TCGA de blancos (13%) y asiáticos (18%)⁵⁶. Los tumores GS se asocian estrechamente con histología difusa, peor pronóstico y resistencia terapéutica, y más del 90% carecen de mutaciones clonales accionables, lo que limita las oportunidades de tratamiento dirigido. Asimismo, los análisis de firmas mutacionales identificaron procesos exclusivos en tumores latinos, incluida una firma asociada a aflatoxinas, ausente en TCGA, lo que sugiere interacciones específicas entre el ambiente y la ancestría en la biología tumoral⁵⁶. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias de diagnóstico temprano, pruebas moleculares exhaustivas pese a la baja accionabilidad, y diseños de ensayos clínicos adaptados a una biología tumoral no hipermutada y con escasos blancos terapéuticos en poblaciones hispanas/latinas^{54,56}.

Carcinoma Hepatocelular

Epidemiología: el carcinoma hepatocelular (HCC) constituye un importante desafío sanitario en América Latina, donde representa aproximadamente el 2% de los casos incidentes y el 5% de las muertes por cáncer, con una de las tasas de mortalidad e incidencia más elevadas a nivel global, lo que subraya la necesidad de estrategias de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: la evidencia disponible sobre la predisposición germinal al carcinoma hepatocelular (HCC) en poblaciones

latinoamericanas con resolución de ancestría sigue siendo limitada. El estudio ESCALON, que incluyó 429 pacientes de seis países, se centró en la etiología clínica asociada a la autoidentificación de ancestría, mostrando que el 30,5% reportó ancestría europea y el 69,5% no europea (indígena, africana, asiática o mestiza). En este análisis, la etiología del HCC difirió significativamente según el trasfondo ancestral: la ancestría europea se asoció más frecuentemente con infección por virus de la hepatitis C (38%), mientras que en los grupos no europeos predominó la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, 52%); en México, además, se observó una doble carga de NAFLD y hepatitis viral, reflejando el impacto combinado de factores metabólicos e infecciosos en la región²⁶. De manera similar, un estudio en pacientes hispanos del sur de Texas se enfocó en la biología tumoral somática y en aproximaciones multi-ómicas, sin evaluar la contribución de variantes germinales heredadas²⁷. En conjunto, estos hallazgos resaltan que la predisposición germinal al HCC en Latinoamérica continúa poco caracterizada, y subrayan la necesidad de estudios dedicados que integren datos ancestría específicos para clarificar la arquitectura heredada del riesgo en la región.

Perfil somático: los tumores hepatocelulares (HCC) en poblaciones hispanas latinas presentan características moleculares y etiológicas distintivas, asociadas a la ancestría. En un análisis integrativo multiómico de pacientes hispanos del sur de Texas, se identificó un perfil único de mestizaje, con contribuciones europeas y asiáticas orientales, y una menor fracción africana, acompañado de alteraciones somáticas específicas de la población. Entre ellas destacan la frecuencia elevada de mutaciones en AXIN2 (11,1% vs. <2% en cohortes no hispanas), así como mutaciones en CTNNB1 y una alta proporción de alteraciones en el promotor de TERT (77,8% vs. 32–48% en pacientes blancos y asiáticos), lo que refleja la activación predominante de las

vías Wnt/ β -catenina y telomerasa. El perfilado transcriptómico, proteómico y metabolómico multicapas corroboró disfunciones en el metabolismo hepático y lipídico, así como firmas inmunes diferenciadas que estratificaron a los pacientes en subtipos moleculares con relevancia pronóstica²⁷. En paralelo, el estudio ESCALON, con 429 pacientes de seis países latinoamericanos, demostró que la etiología del HCC varía según la ancestría auto informada: mientras que la ancestría no europea se asoció predominantemente con NAFLD (52%), la ancestría europea se relacionó con hepatitis C (38%); en México, además, se evidenció una doble carga de NAFLD y hepatitis viral²⁶. En conjunto, estos hallazgos subrayan que la biología tumoral y la etiología del HCC en poblaciones hispanas latinas están moduladas por la ancestría, lo que tiene implicaciones directas para la vigilancia, la estratificación de riesgo y el diseño de estrategias terapéuticas.

Cáncer de Vesícula Biliar

Epidemiología: Mundial, pero representa una de las cargas regionales más altas en América Latina, donde alcanza aproximadamente el 1% de los casos incidentes y hasta el 1,5% de las muertes por cáncer, reflejando una razón mortalidad/incidencia desproporcionadamente elevada y la necesidad de estrategias dirigidas de prevención, detección temprana y acceso equitativo al tratamiento³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: En Chile, múltiples estudios han documentado una fuerte asociación entre la ancestría Mapuche–Huilliche y el riesgo de cáncer de vesícula biliar (GBC). Análisis observacionales iniciales mostraron que cada 1% de incremento en ancestría Mapuche–Huilliche se asocia con un ~2% mayor riesgo de desarrollar GBC y un ~3,7% mayor riesgo de mortalidad por esta enfermedad²³. Más recientemente, un análisis con instrumentos genéticos

y aleatorización mendeliana confirmó un efecto causal, aunque de menor magnitud, estimando un incremento de ~0,8% en el riesgo de GBC por cada 1% adicional de ancestría Mapuche (IC 95%: 0,4–1,2%; $p = 6,7 \times 10^{-5}$)²⁵. Estos hallazgos han sido corroborados por evaluaciones recientes que ajustan por IMC y riesgo genético de colelitiasis, consolidando el papel del trasfondo ancestral indígena como un determinante clave de la arquitectura heredada del riesgo de GBC en poblaciones chilenas²⁸.

Perfil somático: La literatura disponible sobre el cáncer de vesícula biliar (GBC) en América Latina se ha centrado principalmente en las asociaciones germinales entre la ancestría y el riesgo, mientras que los datos somáticos con resolución de ancestría permanecen muy limitados. Dada la alta carga epidemiológica documentada en la región (~1% de los casos y hasta 1,5% de las muertes por cáncer)³⁴, se identifican como prioridades de investigación: (i) la secuenciación tumoral integrada con ancestría para caracterizar la distribución de subtipos y genes conductores en comunidades de alta incidencia (ej., poblaciones con enriquecimiento Mapuche), y (ii) el reporte sistemático de la ancestría global y local junto con las alteraciones somáticas, a fin de contextualizar diferencias poblacionales en rutas moleculares, procesos mutacionales y potencial accionabilidad terapéutica.

Leucemia Linfoblástica Aguda

Epidemiología: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye más del 10% de los casos incidentes y alrededor del 11% de las muertes por cáncer en América Latina, lo que evidencia marcadas disparidades en la supervivencia y subraya la necesidad urgente de mejorar el diagnóstico temprano, garantizar el acceso equitativo al tratamiento y fortalecer los sistemas de salud³⁴.

Arquitectura germinal del riesgo: la contribución de la ancestría indígena americana (IA) a la susceptibilidad a la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha sido documentada en estudios poblacionales y clínicos. En una cohorte de amerindios amazónicos ($\geq 64\%$ ancestría IA), se identificó un enriquecimiento de variantes germinales en CDKN2A, PIP4K2A, IGF2BP1, USP7 y WWOX, con frecuencias significativamente mayores en pacientes con LLA que en controles sin LLA, lo que sugiere que alelos ancestrales derivados de poblaciones indígenas contribuyen a la elevada incidencia de LLA infantil en América Latina y destacan el valor de cohortes ancestralmente diversas para el descubrimiento de variantes específicas de población⁵⁷. De forma complementaria, análisis de cohortes latinoamericanas con LLA han mostrado proporciones promedio de ~52–60% europeo, ~25–30% IA y ~10–15% africano. En este contexto, una mayor ancestría de IA se asocia de manera consistente con una mayor incidencia de LLA, perfiles citogenéticos adversos (p. ej., rearreglos CRLF2, fenotipo Ph-like) y peor supervivencia, mientras que una mayor ancestría europea se vincula con subtipos favorables y mejores desenlaces clínicos⁵⁸. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar tanto la ancestría global como la local en los modelos de predicción de riesgo y en la toma de decisiones clínicas.

Perfil somático y citogenético: en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) latinoamericana, la evidencia disponible indica que una mayor ancestría indígena americana (IA) se asocia de manera consistente con perfiles citogenéticos adversos y peores desenlaces clínicos, aunque los mapas somáticos detallados con resolución de ancestría permanecen limitados⁵⁸. Evidencia intercáncer refuerza el principio de que la ancestría modula la biología tumoral: en un análisis pancáncer de tumores con mutaciones en KRAS, los pacientes latinoamericanos mestizos mostraron espectros de comutación distintos (incluyendo mayor frecuencia de TP53

y STK11) en relación con europeos; de forma análoga, en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con alteraciones en EGFR, los latinoamericanos presentaron frecuencias intermedias de EGFR (~21%) frente a europeos (~12%) y asiáticos orientales (~39%), junto con patrones únicos de comutación⁵⁹. Aunque estas observaciones no son específicas para LLA, sustentan la necesidad de generar conjuntos de datos tumorales dedicados y con resolución de ancestría, que integren citogenética, número de copias y secuenciación, así como el reporte sistemático de ancestría global y local, junto con alteraciones somáticas, para contextualizar las diferencias entre subtipos, lesiones de riesgo y potencial accionabilidad. Dada la alta carga epidemiológica de cáncer en América Latina, la armonización de procesos de recolección y análisis que permitan comparaciones transnacionales y análisis agrupados, emerge como una prioridad para reducir disparidades³⁴.

Discusión

La evidencia sintetizada en esta revisión demuestra de forma consistente que la ancestría genética, tanto global como local, constituye un modificador clave de la susceptibilidad al cáncer, la biología tumoral y la distribución de biomarcadores en América Latina. En el contexto del mosaico genético trihíbrido de la región, la ancestría indígena americana (IA) emerge como un determinante particularmente relevante, asociándose con una reducción del riesgo global de cáncer de mama, parcialmente mediada por un haplotipo específico en 6q25/ESR1, pero de manera paradójica, con un enriquecimiento de subtipos agresivos como HER2 enriquecido y triple negativo, lo que pone de manifiesto efectos dependientes del tejido y del subtipo tumoral^{1,3,7-10, 14-16}. De forma concordante, en cáncer de próstata, una mayor

proporción de ancestría IA se asocia con menor riesgo, mientras que los alelos de susceptibilidad conocidos conservan su direccionalidad en poblaciones latinas, permitiendo la aplicación de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) cuando estas se calibran adecuadamente^{17,18}.

En cáncer de pulmón, la asociación entre mayor ancestría IA y una mayor prevalencia de mutaciones en EGFR, junto con procesos mutacionales distintivos, tiene implicaciones directas para los algoritmos de diagnóstico molecular y la elegibilidad para terapias dirigidas²⁰⁻²². Otros patrones observados como el aumento del riesgo de cáncer de vesícula biliar en poblaciones con ancestría mapuche, las asociaciones diferenciales de ancestría africana y europea en cáncer colorrectal en Colombia, y las etiologías contrastantes del carcinoma hepatocelular vinculadas a NAFLD o HCV según la ancestría, refuerzan que las proporciones ancestrales influyen tanto en la incidencia como en los mecanismos dominantes de enfermedad²³⁻²⁸.

La plausibilidad biológica de estas asociaciones está sólidamente respaldada por estudios multiómicos. Diferencias ancestría dependientes en la arquitectura regulatoria, incluyendo menor heterocigosidad y menor detectabilidad de ance-eQTLs en segmentos derivados de IA, sugieren un impacto directo sobre la regulación génica relevante para el cáncer²⁹. Asimismo, análisis pancáncer han identificado asociaciones específicas por tejido entre la ancestría y mutaciones somáticas, alteraciones en el número de copias, metilación y señalización inmune, mientras que la ancestría local en loci conductores modula la probabilidad de mutación^{20,60}. De manera relevante para la práctica clínica, la ancestría inferida a partir de paneles oncológicos dirigidos recapitula de forma consistente las estimaciones genómicas globales y se asocia con características tumorales recurrentes, como la amplificación de

ERBB2 y mutaciones en TP53 en individuos con mayor IA, o mutaciones en PIK3CA en aquellos con mayor ancestría europea¹.

Desde una perspectiva traslacional, estos hallazgos tienen implicaciones directas para el tamizaje, la prevención y la estratificación del riesgo. La protección conferida por la ancestría IA en cáncer de mama, la influencia de la ancestría africana y europea en cáncer colorrectal y las etiologías divergentes del carcinoma hepatocelular justifican el desarrollo de modelos de riesgo informados por ancestría, con estrategias de tamizaje adaptadas en edad e intensidad, implementadas en conjunto con intervenciones preventivas dirigidas a factores ambientales y metabólicos relevantes para cada contexto epidemiológico^{24,26,34}. Ignorar la ancestría puede conducir a una subestimación del riesgo, dado que el efecto de determinadas variantes genéticas varía según el trasfondo ancestral, lo que subraya el valor de integrar información genética y ancestral para una prevención más precisa y personalizada^{33,61}.

Asimismo, la identificación de mutaciones fundadoras en BRCA1/2 y de nuevos loci de susceptibilidad, como FANCM en cáncer de mama receptor de estrógeno negativo, respalda la necesidad de paneles genéticos calibrados a nivel nacional y de procesos de curación de variantes informados por ancestría. En cáncer gástrico difuso en pacientes hispanos latinos, la evidencia justifica la implementación sistemática de pruebas de CDH1, acompañadas de evaluación funcional y una interpretación cuidadosa incluso de variantes clasificadas como benignas o probablemente benignas^{43,44,54}). En el ámbito del perfilado somático, los algoritmos diagnósticos deben incorporar patrones de accionabilidad vinculados a la ancestría, como la mayor frecuencia de EGFR en poblaciones con alta proporción de IA o la predominancia de alteraciones en Wnt/TERT en carcinoma hepato-

celular hispano, así como priorizar estrategias alternativas en tumores con baja accionabilidad clonal^{20,27,53,56}.

Finalmente, la limitada portabilidad de PRS derivados de cohortes europeas en poblaciones mestizas, junto con la evidencia de que los análisis transancestría permiten recuperar señales omitidas en metaanálisis europeos, refuerza la necesidad de desarrollar herramientas predictivas sensibles a la ancestría local, calibradas y validadas en cohortes nacionales^{31,52}. Abordar estos desafíos es esencial para superar la denominada paradoja hispana, donde una menor incidencia coexiste con desenlaces más desfavorables, y requiere estrategias de implementación que integren la genómica informada por ancestría con políticas que garanticen acceso oportuno y equitativo a la atención oncológica^{1,34,51}.

Limitaciones de la evidencia actual

La evidencia disponible presenta varias limitaciones relevantes que deben considerarse al interpretar estos hallazgos. En primer lugar, las poblaciones latinoamericanas y nativo latinoamericanas continúan marcadamente subrepresentadas en las cohortes de descubrimiento y validación genómica, lo que restringe la generalización y portabilidad de los resultados^{5,32}. En segundo lugar, una proporción considerable de los conjuntos de datos tumorales carece de inferencia explícita de ancestría genética, lo que limita la identificación de asociaciones ancestría dependientes y dificulta comparaciones sistemáticas entre estudios¹⁹. En tercer lugar, los tamaños muestrales reducidos para determinadas fracciones ancestrales y subtipos tumorales comprometen la potencia estadística, limitan la robustez de las estimaciones y obstaculizan análisis de ancestría local de alta resolución^{20,60}. Finalmente, la marcada heterogeneidad en exposiciones ambientales,

contextos socioeconómicos y acceso a servicios de salud entre países latinoamericanos dificulta las comparaciones transnacionales y puede contribuir a asociaciones inconsistentes en magnitud y dirección, como se ha observado en el cáncer de vesícula biliar^{23,25,28}.

Conclusiones

La ancestría genética es un determinante cuantificable y biológicamente relevante del riesgo de cáncer y de la biología tumoral en América Latina. En cáncer de mama, la ancestría indígena americana (IA) reduce el riesgo global, pero se asocia a subtipos agresivos; en próstata y colorectal, las fracciones IA, africana y europea modulan diferencialmente la susceptibilidad; y en pulmón y hepatocelular, la ancestría condi-

cional la frecuencia de mutaciones accionables y la elegibilidad terapéutica, hallazgos respaldados por estudios multiómicos y de genómica de regulación. Avanzar hacia una oncología de precisión equitativa exige incorporar sistemáticamente la inferencia de ancestría (global y local), aumentar la representación latinoamericana en estudios de descubrimiento y vincular los hallazgos genómicos con la práctica clínica mediante plataformas armonizadas de perfilado somático. Sin embargo, los efectos de las características moleculares asociadas a diferentes ancestrías sobre la respuesta terapéutica aún no se comprenden plenamente, lo que subraya la necesidad de estudios a gran escala que integren datos multiómicos y resultados clínicos. En este contexto, la ancestría debe considerarse en la selección de estrategias terapéuticas para garantizar medicina de precisión y equidad en salud.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de interés

Andrés F. Cardona informa haber recibido subvenciones de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Astra Zeneca, Celldex y de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). También informa haber recibido honorarios personales de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis, Celldex Therapeutics, Foundation Medicine, Eli Lilly, AstraZeneca y de la Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer – FICMAC, fuera del presente trabajo.

Contribución de autoría

Los autores declaran la originalidad del manuscrito y su contribución equitativa al diseño, la ejecución y la revisión del texto final.

Referencias

1. Zambrano-O YT, Mejía-García A, Morales PD, Tsao HM, Rey-Vargas L, Montero-Ovalle W, et al. Inference of genetic ancestry from a multi-gene cancer panel in Colombian women with cancer. *Breast Cancer Res Treat.* [Internet] 2025;210(2):251-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07557-7>.
2. Matejcic M, Teer JK, Hoehn HJ, Diaz DB, Shankar K, Gong J, et al. Colorectal Tumors in

- Diverse Patient Populations Feature a Spectrum of Somatic Mutational Profiles. *Cancer Res* [Internet] 2025;85(10):1928-1944. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-0747>.
3. Fejerman L, Serrano-Gómez SJ, Tamayo LI. Breast Cancer Risk and Mortality in Women of Latin American Origin. 2019. En: Ramirez AG, Trapido EJ (eds). *Advancing the Science of Cancer in Latinos*. Springer, Cham. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-29286-7_4
 4. Homburger JR, Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Nelson D, Sanchez E, Ortiz-Tello P, et al. Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. *PLoS Genet*. [Internet] 2015;11(12):e1005602. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005602>.
 5. Soares-Souza G, Borda V, Kehdy F, Tarazona-Santos E. Admixture, Genetics and Complex Diseases in Latin Americans and US Hispanics. *Curr Genet Med Rep*. [Internet] 2018;6(4):208–223. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40142-018-0151-z>.
 6. Borda V, Loesch DP, Guo B, Laboulaye R, Veliz-Otani D, French J, et al. Genetics of Latin American Diversity Project: Insights into population genetics and association studies in admixed groups in the Americas. *Cell Genom*. [Internet] 2024;4(11):100692. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100692>.
 7. Fejerman L, John EM, Huntsman S, Beckman K, Choudhry S, Perez-Stable E, et al. Genetic ancestry and risk of breast cancer among U.S. Latinas. *Cancer Res*. [Internet] 2008;68(23):9723-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2039>.
 8. Fejerman L, Romieu I, John EM, Lazcano-Ponce E, Huntsman S, Beckman KB, et al. European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet] 2010;19(4):1074-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1193>.
 9. Fejerman L, Chen GK, Eng C, Huntsman S, Hu D, Williams A, et al. Admixture mapping identifies a locus on 6q25 associated with breast cancer risk in US Latinas. *Hum Mol Genet*. [Internet] 2012;21(8):1907-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr617>.
 10. Norris ET, Wang L, Conley AB, Rishishwar L, Mariño-Ramírez L, Valderrama-Aguirre A, et al. Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. *BMC Genomics*. [Internet] 2018;19(Suppl 8):861. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5195-7>.
 11. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suárez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. [Internet] 2016;37(7):669-676. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw043>.
 12. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Garay J, Baddoo MC, Hernández-Suárez G, Mejía JC, et al. Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women. *PLoS One*. [Internet] 2017;12(8):e0183179. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183179>.
 13. Zavala VA, Casavilca-Zambrano S, Navarro-Vásquez J, Castañeda CA, Valencia G, Morante Z, et al. Association between Ancestry-Specific 6q25 Variants and Breast

- Cancer Subtypes in Peruvian Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Internet] 2022;31(8):1602-1609. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0069>.
14. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, Lott PC, Vásquez JN, Casavilca-Zambrano S, et al.; COLUMBUS Consortium. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Is Associated with Indigenous American Ancestry in Latin American Women. *Cancer Res.* [Internet] 2020;80(9):1893-1901. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3659>.
 15. Alves da Quinta D, Rocha D, Yáñez C, Binato R, Soares-Lima SC, Huang X, Ganiewich D, et al.; LACRN Investigators; Llera AS, Fejerman L. Genetic Ancestry, Intrinsic Tumor Subtypes, and Breast Cancer Survival in Latin American Women. *Cancer Res Commun.* [Internet] 2025;5(7):1070-1081. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0014>.
 16. Ding YC, Steele L, Warden C, Wilczynski S, Mortimer J, Yuan Y, et al. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer in women of different race and ethnicity. *Oncotarget.* [Internet] 2019;10(2):198-208. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26559>.
 17. Du Z, Hopp H, Ingles SA, Huff C, Sheng X, Weaver B, et al. A genome-wide association study of prostate cancer in Latinos. *Int J Cancer.* [Internet] 2020;146(7):1819-1826. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32525>.
 18. Wang A, Shen J, Rodriguez AA, Saunders EJ, Chen F, Janivara R, et al. Characterizing prostate cancer risk through multi-ancestry genome-wide discovery of 187 novel risk variants. *Nat Genet.* [Internet] 2023;55(12):2065-2074. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01534-4>
 19. Arenas-Gallo C, Rhodes S, Garcia JA, Weinstein I, Prunty M, Lewicki P, et al. Prostate cancer genetic alterations in Hispanic men. *Prostate.* [Internet] 2023;83(13):1263-1269. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pros.24586>.
 20. Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, Thorner AR, Nag A, Watson J, et al. Genetic Ancestry Contributes to Somatic Mutations in Lung Cancers from Admixed Latin American Populations. *Cancer Discov.* [Internet] 2021;11(3):591-598. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1165>.
 21. Shi H, Seegobin K, Heng F, Zhou K, Chen R, Qin H, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinomas in different races. *Front Oncol.* [Internet] 2022;12:946625. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.946625>.
 22. Rhead B, Pouliot Y, Guinney J, De La Vega FM. Genetic Ancestry and Somatic Mutations in Lung Adenocarcinoma: Insights from Real-World Clinico-Genomic Data. (Preprint). *MedRxiv.* [Internet] 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2024.04.24.24306316>
 23. Lorenzo Bermejo J, Boekstegers F, González Silos R, Marcelain K, Baez Benavides P, Barahona Ponce C, et al. Subtypes of Native American ancestry and leading causes of death: Mapuche ancestry-specific associations with gallbladder cancer risk in Chile. *PLoS Genet.* [Internet] 2017;13(5):e1006756. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006756>.
 24. Hernandez-Suarez G, Sanabria MC, Serrano M, Herran OF, Perez J, Plata JL, et al. Genetic ancestry is associated with colorectal

- adenomas and adenocarcinomas in Latino populations. *Eur J Hum Genet.* [Internet] 2014;22(10):1208-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.310>.
25. Zollner L, Boekstegers F, Barahona Ponce C, Scherer D, Marcelain K, Gárate-Calderón V, et al. Gallbladder Cancer Risk and Indigenous South American Mapuche Ancestry: Instrumental Variable Analysis Using Ancestry-Informative Markers. *Cancers.* [Internet] 2023;15(16):4033. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15164033>.
 26. Loon E, Narvaez-Barbecho C, Ortiz JP, Balderramo D, Carrera E, Diaz-Ferrer J, et al. Impact of self-reported ancestry on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* [Internet] 2024;39(6):1201-1202. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.16578>.
 27. Das D, Wang X, Chiu YC, Bouamar H, Sharkey FE, Lopera JE, et al. Integrative multi-omics characterization of hepatocellular carcinoma in hispanic patients. *J Natl Cancer Inst.* [Internet] 2024;116(12):1961-1978. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djae207>.
 28. Ceballos F, Boekstegers F, Scherer D, Barahona Ponce C, Marcelain K, Gárate-Calderón V, et al. Inbreeding and Gallbladder Cancer Risk: Homozygosity Associations Adjusted for Indigenous American Ancestry, BMI, and Genetic Risk of Gallstone Disease. *Cancers.* [Internet] 2024;16(24):4195. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16244195>.
 29. Kachuri L, Mak ACY, Hu D, Eng C, Huntsman S, Elhawary JR, et al. Gene expression in African Americans, Puerto Ricans and Mexican Americans reveals ancestry-specific patterns of genetic architecture. *Nat Genet.* [Internet] 2023;55(6):952-963. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01377-z>.
 30. Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, Knijnenburg TA, Robertson AG, Yau C, et al.; Cancer Genome Atlas Analysis Network; Cherniack AD, Beroukhi R. Comprehensive Analysis of Genetic Ancestry and Its Molecular Correlates in Cancer. *Cancer Cell.* [Internet] 2020;37(5):639-654.e6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.012>.
 31. Mueller SH, Lai AG, Valkovskaya M, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, et al. Aggregation tests identify new gene associations with breast cancer in populations with diverse ancestry. *Genome Med.* [Internet] 2023;15(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01152-5>.
 32. Huang X, Lott PC, Hu D, Zavala VA, Jamal ZN, Vidaurre T, et al.; COLUMBUS Consortium; Fejerman L. Evaluation of Multiple Breast Cancer Polygenic Risk Score Panels in Women of Latin American Heritage. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Internet] 2025;34(2):234-245. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-1247>.
 33. Arora K, Suehnholz SP, Zhang H, Ostrovskaya I, Kundra R, Nandakumar S, et al. Genetic Ancestry-Based Differences in Biomarker-Based Eligibility for Precision Oncology Therapies. *JAMA Oncol.* [Internet] 2025;11(3):310-316. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5794>.
 34. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer.* [Internet]

- 2025;156(7):1336-1346. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>.
35. Ruíz-Patiño A, Rojas L, Zuluaga J, Arrieta O, Corrales L, Martín C, et al. Genomic ancestry and cancer among Latin Americans. *Clin Transl Oncol*. [Internet] 2024;26(8):1856-1871. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03415-6>.
 36. Spratt DE, Chan T, Waldron L, Speers C, Feng FY, Ogunwobi OO, et al. Racial/Ethnic Disparities in Genomic Sequencing. *JAMA Oncol*. [Internet] 2016;2(8):1070-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1854>.
 37. Luo M, Yang J, Schäffer AA, Chen C, Liu Y, Chen Y, et al. Ancestral Differences in Anti-cancer Treatment Efficacy and Their Underlying Genomic and Molecular Alterations. *Cancer Discov*. [Internet] 2025;15(3):511-529. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0827>.
 38. Gaspar HA, Breen G. Probabilistic ancestry maps: a method to assess and visualize population substructures in genetics. *BMC Bioinformatics*. [Internet] 2019;20(1):116. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2680-1>.
 39. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res*. [Internet] 2009;19(9):1655-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/gr.094052.109>.
 40. Torres D, Lorenzo Bermejo J, Garcia Mesa K, Gilbert M, Briceño I, Pohl-Zeidler S, et al. Interaction between genetic ancestry and common breast cancer susceptibility variants in Colombian women. *Int J Cancer*. [Internet] 2019;144(9):2181-2191. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.32023>.
 41. Zollner L, Torres D, Briceno I, Gilbert M, Torres-Mejía G, Dennis J, et al. Native American ancestry and breast cancer risk in Colombian and Mexican women: ruling out potential confounding through ancestry-informative markers. *Breast Cancer Res*. [Internet] 2023;25(1):111. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01713-5>.
 42. Hines LM, Sedjo RL, Byers T, John EM, Fejerman L, Stern MC, et al. The Interaction between Genetic Ancestry and Breast Cancer Risk Factors among Hispanic Women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet] 2017;26(5):692-701. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0721>.
 43. Herzog JS, Chavarri-Guerra Y, Castillo D, Abugattas J, Villarreal-Garza C, Sand S, et al. Genetic epidemiology of BRCA1- and BRCA2-associated cancer across Latin America. *NPJ Breast Cancer*. [Internet] 2021;7(1):107. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00317-6>.
 44. Nierenberg JL, Adamson AW, Hu D, Huntsman S, Patrick C, Li M, et al. Whole exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for estrogen-receptor-negative breast cancer in Hispanic/Latina women. *Nat Commun*. [Internet] 2025;16(1):7816. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60564-0>.
 45. Rey-Vargas L, Sanabria-Salas MC, Fejerman L, Serrano-Gómez SJ. Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer among Latina Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet] 2019;28(11):1771-1783. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0035>.

46. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Fejerman L. Breast Cancer Health Disparities in Hispanics/Latinas. *Curr Breast Cancer Rep.* [Internet] 2020;12(3):175-184. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00370-3>.
47. Romero-Cordoba SL, Salido-Guadarrama I, Rebollar-Vega R, Bautista-Piña V, Dominguez-Reyes C, Tenorio-Torres A, et al. Comprehensive omic characterization of breast cancer in Mexican-Hispanic women. *Nat Commun.* [Internet] 2021;12(1):2245. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22478-5>.
48. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Mejia-Henao JC, Sua LF, Bastidas-Andrade JF, Ossa CA, et al. Association of genetic ancestry with HER2, GRB7 AND estrogen receptor expression among Colombian women with breast cancer. *Front Oncol.* [Internet] 2022;12:989761. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.989761>.
49. Chande AT, Nagar SD, Rishishwar L, Mariño-Ramírez L, Medina-Rivas MA, Valderrama-Aguirre AE, et al. The Impact of Ethnicity and Genetic Ancestry on Disease Prevalence and Risk in Colombia. *Front Genet.* [Internet] 2021;12:690366. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.690366>.
50. Zabaleta J, Serrano-Gómez SJ, Fejerman L, Muñoz-Antonia T, Cress D, Meade C, et al. Breast Cancer Precision Medicine in Hispanics/Latinas: Focus on Luminal B Tumors. En: Ramirez AG, Trapido EJ. (eds). *Advancing the Science of Cancer in Latinos*, Springer, Cham. [Internet]. 2020. Chapter 13. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-29286-7_13
51. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* [Internet] 2019;14(10):e0224064. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224064>.
52. Schmit SL, Purrington K, Figueiredo JC. Efforts to Grow Genomic Research in Ancestrally Diverse and Admixed Populations. *Cancer Res.* [Internet] 2023;83(15):2443-2444. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-1050>.
53. Raez LE, Cardona AF, Arrieta O, Lopes G. Lung Cancer Disparities in Hispanics: Molecular Diagnosis and Use of Immunotherapy. *JCO Glob Oncol.* [Internet] 2020;6:784-788. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/GO.20.00004>.
54. Wang SC, Yeu Y, Hammer STG, Xiao S, Zhu M, Hong C, et al. Hispanic/Latino Patients with Gastric Adenocarcinoma Have Distinct Molecular Profiles Including a High Rate of Germline CDH1 Variants. *Cancer Res.* [Internet] 2020;80(11):2114-2124. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2918>.
55. Seagle HM, Keller SR, Tavtigian SV, Horton C, Holowatyj AN. Clinical Multigene Panel Testing Identifies Racial and Ethnic Differences in Germline Pathogenic Variants Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* [Internet] 2023;41(26):4279-4289. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02378>.
56. Toal TW, Estrada-Florez AP, Polanco-Echeverry GM, Sahasrabudhe RM, Lott PC, Suarez-Olaya JJ, et al. Multiregional Sequencing Analysis Reveals Extensive Genetic Heterogeneity in Gastric Tumors from Latinos. *Cancer Res Commun.* [Internet] 2022;2(11):1487-1496. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2474-2859.CRCR-22-00004>.

doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0149.

57. Leitão LPC, de Carvalho DC, Rodrigues JCG, Fernandes MR, Wanderley AV, Vinagre LWMS, et al. Identification of Genomic Variants Associated with the Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Native Americans from Brazilian Amazonia. *J Pers Med*. [Internet] 2022;12(6):856. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm12060856>.
58. de Smith AJ, Jiménez-Morales S, Mejía-Aranguré JM. The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin. *Front Oncol*. [Internet] 2024;13:1299355. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1299355>.
59. Sisoudiya SD, Houle AA, Fernando T, Wilson TR, Schutzman JL, Lee J, et al. Ancestry-associated co-alteration landscape of KRAS and EGFR-altered non-squamous NSCLC. *NPJ Precis Oncol*. [Internet] 2024;8(1):153. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00644-4>.
60. Yuan J, Hu Z, Mahal BA, Zhao SD, Kensler KH, Pi J, et al. Integrated Analysis of Genetic Ancestry and Genomic Alterations across Cancers. *Cancer Cell*. [Internet] 2018;34(4):549-560.e9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.019>.
61. Parra-Medina R, Castañeda-González JP, Montoya L, Paula Gómez-Gómez M, Clavijo Cabezas D, Plazas Vargas M. Prevalence of oncogenic driver mutations in Hispanics/Latin patients with lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. [Internet] 2023;185:107378. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107378>.