

PALEO-ONCOLOGÍA

July Rodríguez^{1,2}, Alejandro Ruíz-Patiño^{1,2}, Jenny Ávila^{1,2}, Carolina Sotelo^{1,2}, Melissa Bravo^{1,2}, Maritza Bermúdez^{1,2}, Tatiana Gámez^{1,2}, Oscar Arrieta⁴, Zyanía Lucía Zatarain-Barron⁴, Camila Ordoñez^{1,2}, Andrés F. Cardona¹⁻³

Resumen

La paleo-oncología es el estudio de carcinomas y sarcomas en animales, poblaciones humanas antiguas y sus precursores homínidos. Estas poblaciones resultan informativas sobre las posibles influencias en el cáncer de la evolución morfológica y funcional, la dieta, el estilo de vida y otros factores ambientales. La prevalencia del cáncer en poblaciones antiguas podría haber diferido de la de los humanos modernos, debido a diferencias sustanciales en la exposición a agresores externos, por el envejecimiento, y la disponibilidad de las intervenciones terapéuticas contemporáneas. Los datos físicos disponibles sobre el cáncer en la antigüedad incluyen la evidencia de su existencia en fósiles de animales y humanos, y en sus precursores. Las dificultades de la investigación paleo-oncológica incluyen un registro tisular limitado. Al evaluar el cáncer en restos antiguos, también se debe abordar el problema de la pseudopatología, en la que un cambio tisular observado puede representar una lesión tumoral *antemortem* o un artefacto *postmortem*. Los descubrimientos arqueológicos futuros y la aplicación de técnicas de diagnóstico mejoradas pueden permitir que la paleo-oncología proporcione contribuciones a nuestra comprensión actual del cáncer.

Palabras clave: *Paleo-oncología; genómica; precursores homínidos; técnicas diagnósticas.*

-
- 1 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC).
 - 2 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.
 - 3 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
 - 4 Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.

PALEO-ONCOLOGY

Abstract

Paleo-oncology is the study of carcinomas and sarcomas in animals, ancient human populations and their hominid precursors. These populations are informative concerning the possible influences on cancer of morphologic and functional evolution, diet, lifestyle, and other environmental factors. The prevalence of cancer in ancient populations might have differed from that in modern humans, because of substantial differences in exposure to external aggressors, aging and availability of contemporary therapeutic interventions. The available physical data concerning cancer in antiquity includes evidence of its existence in animal fossils and ancient humans and their precursors. The difficulties of paleo-oncologic research include a limited soft tissue record. In evaluating cancer in ancient remains, one must also deal with the problem of pseudopathology: whether an observed tumor change is an antemortem pathologic lesion or a postmortem artifact. Future archeological discoveries and the application of improved diagnostic techniques may enable paleo-oncology to make further contributions to our current understanding of cancer.

Keywords: *Paleo-oncology; genomics; hominid precursors; diagnostic technique.*

Introducción

El cáncer es un trastorno de la proliferación celular autónoma que se presenta en las plantas y animales multicelulares. Las neoplasias crecen sin el tiempo habitual controlado por la apoptosis y sin limitaciones de espacio. La antropología biológica y la paleobiología proporcionan métodos para tipificar el registro fósil en animales (incluyendo primates) y homínidos afectados por la enfermedad, esqueletos resguardados y tejidos blandos preservados. Por otra parte, la paleo-oncología es el estudio de las enfermedades tumorales, benignas y malignas, en restos biológicos y registros históricos en los animales, humanos y sus ancestros. En el caso de los restos humanos se utilizan estrategias paleopatológicas que permiten identificar y examinar enfermedades en restos fosilizados o preservados (1). Estos hallazgos y la información que deriva de ellos se consideran en el contexto sociocultural y ambiental

original, junto con la genómica, paleoepidemiología, y el origen arqueológico de los restos.

Hace poco se notificó el encuentro del primer cáncer en la extremidad deformada de un *Centrosaurus apertus*, descubrimiento que data de 76 millones de años, y que fue hallado en Alberta, Canadá. Este espécimen se confirmó mediante evaluación macroscópica, radiográfica e histológica siguiendo el principio de homogeneidad entre especies, considerando que los dinosaurios terópodos son más cercanos a las aves y reptiles, lo que se aproxima a la realidad filogenética y fisiológica de otras especies menores. La neoplasia no estaba completamente calcificada y se encontraba enmarcada en islas dispuestas a lo largo del hueso. La mayor parte de la arquitectura ósea había sido remplazada por material osteoide neoplásico con formación de hueso inmaduro con un patrón permeable que remplazaba la cavidad medular (**Figura 1**). Curiosamente, el hueso

se habría dividido en dos partes durante la vida del animal, indicando la presencia de una pseudoartrosis, aunque este diagnóstico no se pudo confirmar en ausencia del segmento proximal. Este caso excepcional, se suma al sarcoma de Ewing *like* de un *Hadrosaurio* (dinosaurio pico de pato), a la descripción de lesiones tumorales benignas en saurópodos, y al osteosarcoma de una tortuga del Triásico definida con base en los hallazgos macroscópicos y radiológicos (2,3).

Para la comprensión de la evolución ancestral de la enfermedad ha sido especialmente importante el hallazgo del cáncer en los primeros homínidos, evento que liga la enfermedad al desarrollo biológico de la especie y su senectud, contribuyendo con la comprensión co-

lectiva de los primeros factores de riesgo vistos en diferentes períodos de tiempo y regiones geográficas (2). Recientemente, David y Zimmerman sugirieron que el cáncer es una enfermedad predominantemente moderna y “limitada a las sociedades que se ven afectadas por el estilo de vida de la contemporaneidad” (4); no obstante, existe una notable cantidad de evidencia que soporta que el cáncer hacía parte de sociedades y estructuras poblacionales pasadas, hallazgos que soportan la compleja teoría que integra diversos factores de riesgo, incluida la dinámica de cambio de un entorno culturalmente modelado (por ejemplo, la aparición de los carcinógenos fabricados), la exposición a múltiples agresores del ambiente (luz ultravioleta, radón, y humo por combustión de diferentes materiales), y la

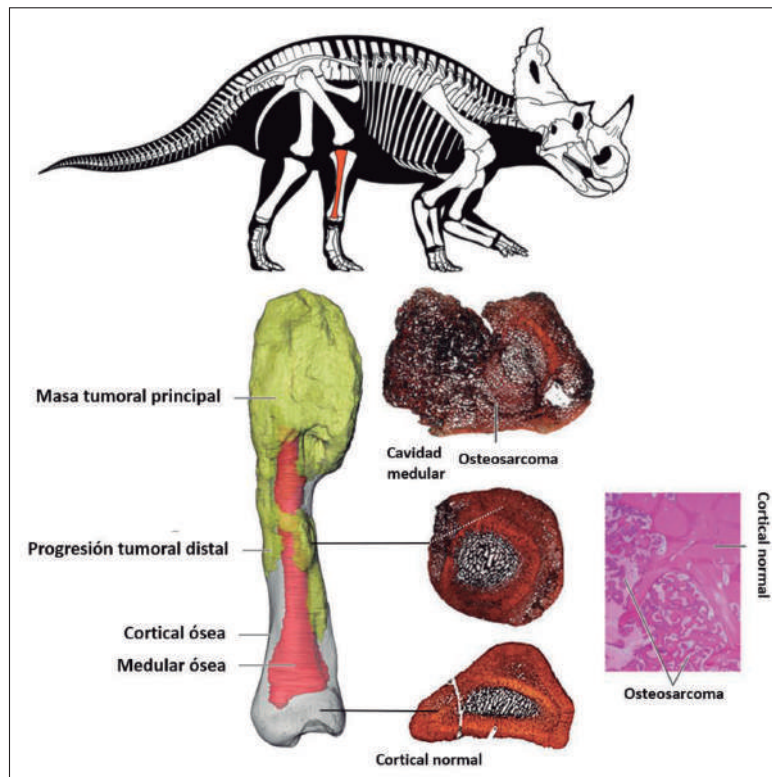


Figura 1. Esqueleto de *Centrosaurus apertus* con el peroné mostrado en rojo. Reconstrucción tridimensional que muestra la expansión del tumor (amarillo) distalmente en contraste con la corteza normal (gris) y la médula (rojo). Imagen de hematoxilina y eosina de la patología del tejido peroneal (200X) y secuencia de cortes finos en sentido axial donde se muestra el tumor. Modificado con autorización de Ekhtiari S, Chiba K, Popovic S, et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21(8):1021-1022.

predisposición genética subyacente (mutaciones germinales y somáticas incidentales) (5-7). La presentación de neoplasias en el linaje humano extinto es rara. Por el momento, dos reportes responden a la relación más arcana con la enfermedad. El primero, deriva del esqueleto juvenil de un *Australopithecus sediba*, fechado en 1.98 millones de años, y encontrado en el sitio de Malapa en Sudáfrica. Randolph-Quinney atribuyó esta lesión espinal invasiva a un osteoma osteoide. El segundo, un osteosarcoma de un metatarso recuperado en un miembro colgante encontrado en la cueva de Swartkrans (la cuna de la humanidad) que podría corresponder a un *Homo ergaster* o *Paranthropus robustus* (Figura 2). Las estimaciones han indicado que la edad de la lesión oscila entre 1.5 y 1.8 millones de años (8).

Como tal, la mayoría de los casos de cáncer en humanos se han encontrado a lo largo del Holoceno (alrededor de 11.000 años atrás). En 2005, Capasso y colaboradores resumieron brevemente el hallazgo

de más de 125 individuos reportados en la literatura, todos con evidencia de tumores benignos y malignos bien preservados (9). Adicionalmente, en 2008, Strouhal y Nemecková publicaron un manuscrito escrito en checo, seguido de un artículo (2009), que resumió los diagnósticos de cáncer esquelético a 250 individuos de Europa, África y Asia (10,11). En un estudio de 3.967 restos esqueléticos individuales de 12 contextos funerarios arqueológicos en Hungría, 13 tenían evidencia de metástasis óseas, especialmente de patrón lítico. Aunque de estos y otros estudios se desprende claramente que el cáncer ya existía en el pasado, la prevalencia de la enfermedad en restos humanos arqueológicos sigue siendo subestimada debido a las limitaciones inherentes de los estudios paleo-oncológicos (12).

En 2018, Hunt y colaboradores realizaron un recuento exhaustivo de los hallazgos paleo-oncológicos descritos y reportados hasta la fecha encontrando que estaban concentrados en 35 países que

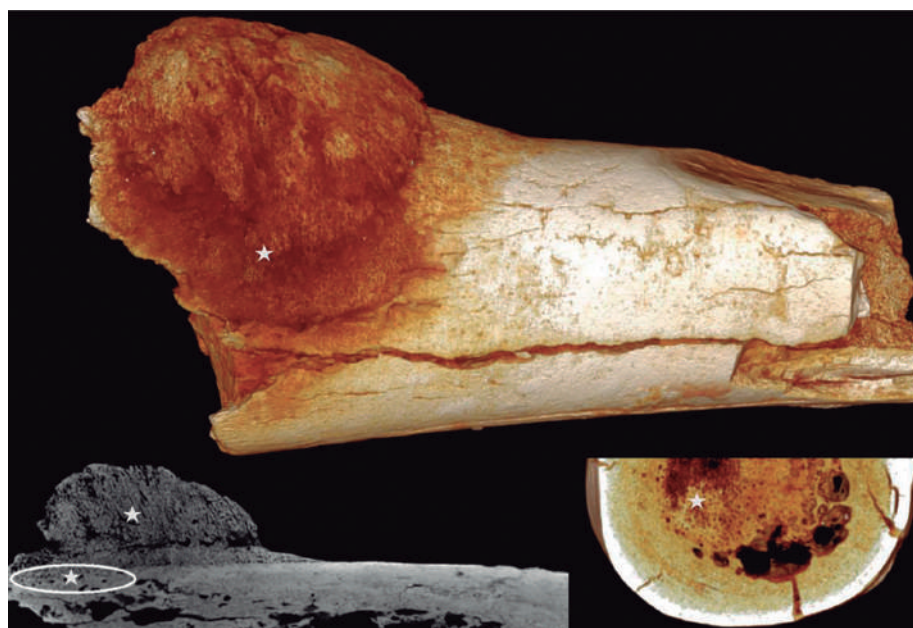


Figura 2. Quinto metatarsiano de homínido que exhibe una masa ósea semiesférica ubicada en la cara próximo-ventral del eje, contigua a la cortical del hueso. Además, microtomografía axial que indica la formación reactiva de hueso nuevo a nivel subperióstico donde se forma un triángulo de Codman. También, lesión exofítica osificada (en forma de coliflor) y compromiso de la medular.

contemplaban 198 contextos funerarios y 272 individuos enfermos por cáncer. El mayor número de casos se registró en el norte de Europa (51/18,7%), seguida de cerca por el norte de África (46/17%). La gran mayoría de los restos se descubrieron en el Reino Unido y en Egipto. Aparte de la evidencia paleoantropológica de tres homínidos tempranos, el grueso de los individuos documentados se remonta al 4.000 a.C. La evidencia de existencia de la enfermedad aumenta a medida que el tiempo avanza, estando la mayoría de las pruebas entre los años 1.499 y 1.000 a.C. (13). La **Figura 3** ilustra la distribución global de los sitios arqueológicos y contextos funerarios que contienen el mayor número de individuos que presentan alguna evidencia de cáncer. Los datos registrados en el estudio integrativo demostraron que el 7,1% de los casos encontrados tuvieron cán-

cer entre los 0 y 19 años, y que el 20 y 39% fueron adultos jóvenes y de edad media, respectivamente. De forma similar, la mayoría de los individuos tenían metástasis óseas (57%), siendo los diagnósticos principales el mieloma múltiple, osteosarcoma, carcinoma de nasofarínge, cáncer de próstata y de seno, melanoma, y el cáncer de pulmón.

A continuación, se realiza una revisión detallada de la evolución del cáncer desde la era paleozoica hasta la antigüedad, así como el estudio de la enfermedad en la Hominina incluyendo el *Homo Sapiens*.

Patología comparativa del cáncer

La mayoría de la patología tumoral ha sido descrita en vertebrados, sin embargo, hay registro de tumores

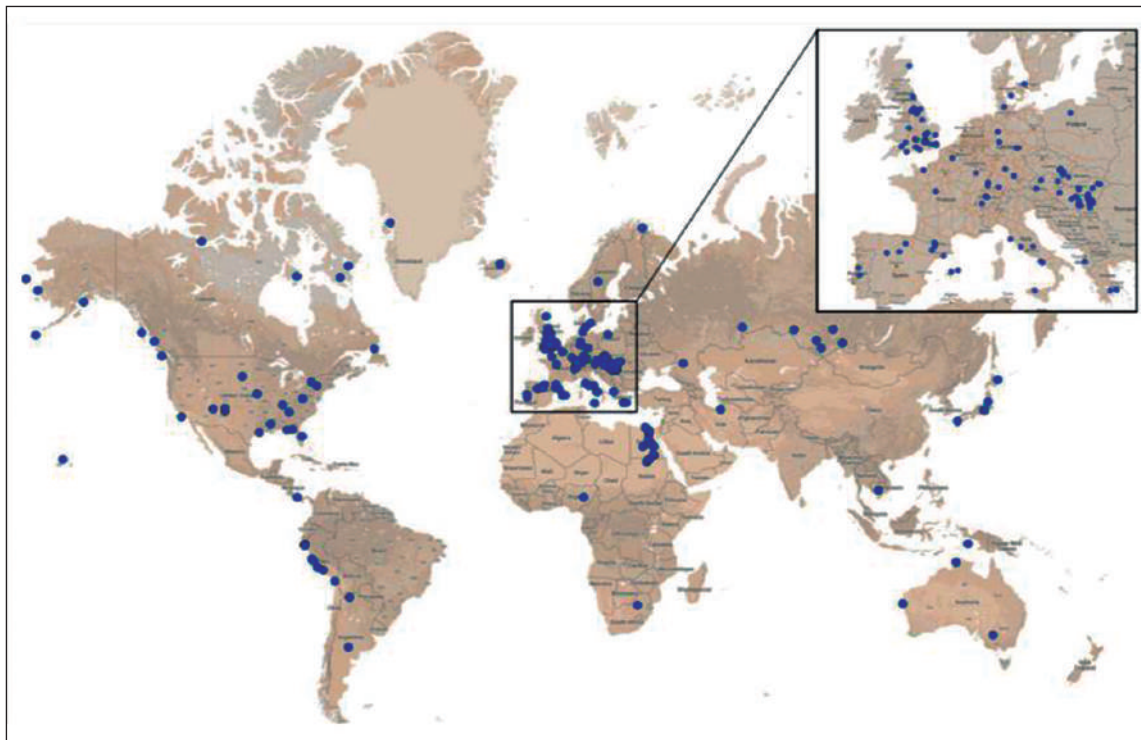


Figura 3. Distribución de los principales contextos funerarios relacionados con restos que presentan indicios de cáncer (modificado con autorización de Hunt KJ, Roberts C, Kirkpatrick C. Taking stock: A systematic review of archaeological evidence of cancers in human and early hominin remains. Int J Paleopathol. 2018 Jun;21:12-26.).

inducidos en *Drosophyla sp.*. De igual forma, Harshberger sugirió la presencia de neoplasias en invertebrados menores, y Kaiser demostró crecimientos anormales en plantas y animales inferiores (9). El cáncer fue descrito en uno de los vertebrados vivos más simple, específicamente el desarrollo de hepatomas en peces bruja sin mandíbula. También se informó un condroma en la vértebra lumbar de un pez elasmobranquio de la especie *Squalus mitsukurii* (cazón), y un fibrosarcoma en un *Raja macrorhyncha* (skate) (14). Ascendiendo a lo largo de la escala biológica, el cáncer suele ser más frecuente en los peces óseos (osteictios), linaje donde se han encontrado tumores benignos (osteoma, condroma, osteocondroma) y malignos (fibrosarcoma en la aleta dorsal de una carpa, la aleta de una raya y en la mandíbula de un bacalao) (14). De igual forma, se han descrito osteosarcomas en las truchas y percas trepadoras, linfomas y linfosarcomas en un lucio del norte, e hiperostosis (osteomas) en peces mariposa, peces lima, tai rojo, pez ángel, bacalao, lucio, platija, corvina, peces planos, pez espada, pescado de carbón, pescado de roca, trucha moteada, y carpas (15).

Hasta el momento los anfibios parecen exentos (16), mientras que en los reptiles modernos han sido comunes los adenomas de paratiroides (tortugas) (17) y los condromas en diversos representantes del género *Varanus*. Asimismo, se reportó el caso de un osteosarcoma en la columna vertebral de una serpiente de pico rufo, condrosarcomas en serpientes del maíz, y un osteocondrosarcoma en una *Natrix melanoleuca* (18). Las serpientes también han exhibido neurofibrosarcomas (víboras coreanas) al igual que un presunto melanoma en una serpiente de los Everglades. La complejidad de las neoplasias animales aumenta respecto de su evolución. Los linfomas y leucemias parecen relativamente frecuentes entre los reptiles salvajes modernos. La leucemia linfoide se ha descrito en boas y en pitones, en víboras rinocerontes, víboras de la muerte, y serpientes nariz de cerdo. Además, el linfosarcoma se ha encontrado de forma recurrente en cobras escupidoras (19).

Las neoplasias en aves son relativamente comunes, pero se limitan estrictamente a los animales en cautiverio. En poblaciones de aves silvestres, las neoplasias parecen ser extremadamente raras si es que están presentes. Entre el 25 y el 33% de los pericos en cautiverio la causa de muerte son las neoplasias, siendo especialmente frecuentes los tumores hipofisarios y los osteosarcomas. Entre los caninos domésticos la prevalencia de neoplasias aumenta a partir de los 6 a 8 años, hecho de particular interés, considerando que la esperanza de vida de estos animales oscila entre los 10 y 14 años. Para otros animales mayores como los chimpancés, sabemos que el 1,8% de las muertes en comunidades silvestres se deben al cáncer. Los hurones parecen ser especialmente sensibles a los tumores óseos y a las displasias de células plasmáticas, mientras las focas, los leones y lobos marinos padecen usualmente linfosarcomas (20-22).

El cáncer antes que el hombre: el registro fósil de las neoplasias

Uno de los casos más tempranos de cáncer se reportó en un *Dinichthys*, un pez blindado de Cleveland, Ohio que data del Devónico superior (hace 350 millones de años) que presentaba una lesión de inmersión en la superficie interna de la mandíbula inferior. Dicho hallazgo se interpretó como el resultado de la resorción ósea por infiltración tumoral, sin poder descartar trauma. A pesar de las dudas, la primera opción favorece el diagnóstico de una lesión del piso de la boca en uno de los primeros vertebrados que habitó la tierra (23). El primer dato inequívoco de una neoplasia se evidenció en el esqueleto parcial de un *Phanerosteon mirabile*, un pez fósil del carbonífero inferior (hace 300 millones de años) (24). La patología se presenta como el clásico osteoma de pescado que incluye una hiperostosis focal a nivel frontal. Estos dos ejemplos de registro fósil muestran que se produjeron neoplasias en la mayoría de los vertebrados que vivieron en la era Paleozoica. También hay casos bien documentados

y diagnosticados entre los animales terrestres que vivieron en el Jurásico, y en mayor grado alrededor del Cretácico (entre los 200 y 70 millones de años) (16). De hecho, se han descrito lesiones óseas en las vértebras de *Mosasaurus*, en los huesos largos de *Platecarpus*, y en la escapula izquierda de un *Pachyrhinosaurus* (25). La literatura también reúne descripciones de exostosis en *Triceratops* (Mesozoico) de Norte América, fusiones vertebrales con excrescencias tumorales en saurópodos encontrados en Wyoming, y metástasis costales en un *Apatosaurus* gigante. Este último espécimen presentaba una masa subredondeada con superficie multilobulada implantada en la superficie costal externa (Figura 4).

La paleopatología también reconoció un hemangioma en el centro vertebral de un dinosaurio terrestre encontrado en la Formación Morrison (Utah) y un condrosarcoma en un *Allosaurus fragilis*, hallazgo que conformó una gran masa de hueso recién formado con extensión a los tejidos blandos. El mieloma múltiple tomó relevancia a partir de la evidencia de compromiso óseo en la escama craneal de un *Torosaurus latus* y en un dinosaurio ornitísquido. Estos hechos podrían estar asocia-

dos al impresionante tamaño alcanzado por muchos representantes de este grupo durante la última parte del Mesozoico, evento que podría adjuntarse a múltiples alteraciones endocrinas, especialmente el aumento en la secreción de hormona del crecimiento que podría haber favorecido la generación de tumores (26).

Al final de la era Mesozoica (paso del Cretácico al Terciario, también conocido como límite K-T) la extinción afectó la vida en la tierra con la desaparición de millones de especies animales, y el surgimiento evolutivo de los mamíferos (27). A pesar de los grandes cambios que afectaron a diversas poblaciones animales, durante las eras Terciaria y Cuaternaria, la prevalencia de neoplasias se mantuvo constante. Al menos, hay varias docenas de informes provenientes de diferentes latitudes en relación a la presencia de defectos óseos en bóvidos terciarios, y otros posiblemente benignos en *Nototerium sp.*, *Canidae* y *Ursusus spelaeus*. Aunque algunos investigadores consideran la hiperostosis como parte de un proceso de envejecimiento normal, otros han demostrado que en el ámbito de la paleo-oncología constituyen verdaderas neoplasias, en especial, en

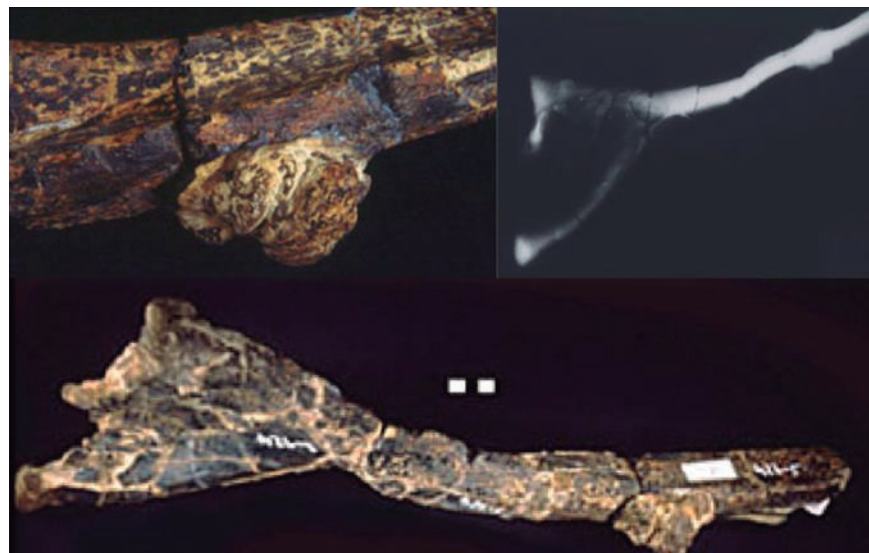


Figura 4. Fragmento de la costilla derecha de un gran dinosaurio, *Apatosaurus* sp., que presenta una masa subredondeada con superficie multilobulada y alta densidad radiográfica (Jurassic, Wyoming, EE. UU.; muestra 323 del Museo Universitario, Chieti).

algunas especies con lesiones focales como la *Platax arcticus* y *Aphanius crassicaudatus* del Mioceno. Observaciones posteriores atribuyeron el desarrollo de lesiones óseas, al menos en parte, a la salinidad del hábitat. La hiperostosis focal en peces y la paquostosis en sireniidae podrían ser adaptaciones fenotípicas por parte de estos animales acuáticos al aumentar su peso corporal y así facilitar la movilidad en espacios poco profundos e hipersalinos. No obstante, se han encontrado osteocondromas hereditarios múltiples en *Canidae* del Oligoceno (*Hesperocyon sp.*) (28).

Las neoplasias derivadas de los tejidos dentales también están bien registradas en los fósiles del Terciario y Cuaternario, en especial porque son el tejido animal más duro (29). Se han informado odontomas en ungulados terciarios de Argentina, en caballos tempranos fosilizados, en mamuts europeos, en algunos elefantes fósiles japoneses, y en morsas. También hay claros ejemplos de malignidad en el mismo espacio temporal, incluido el osteosarcoma de un búfalo del Pleistoceno y de una capara del Holoceno, así como múltiples condrosarcomas de algunas especies de *Canidae* mantenidas en fósiles (30).

Cáncer en poblaciones humanas antiguas

Los paleopatólogos han pasado décadas discutiendo los hallazgos de la mandíbula de Kanam, un fragmento de ramificación mandibular atribuible a un *Homo erectus* encontrado en Kenia que presentaba un extraño crecimiento patológico en la región sinfisiaria del hueso. Inicialmente se consideró que la protuberancia correspondía a un linfoma Burkitt (31) sin poder descartar un sarcoma osificante o un callo óseo sobreabundante asociado con una vieja fractura no curada (32,33). Este caso que data de 1.5 millones de años, fue una de las primeras neoplasias registradas en un homínido extinto, que vivió entre 2 millones de años y 117.000 años antes del presente (Pleistoceno inferior y medio) (Figura

5). Los *Homo erectus* clásicos habitaron en Asia oriental (China, Indonesia) y en África, donde se han hallado restos de fósiles afines que con frecuencia se han incluido como parte de la familia del *Homo ergaster*. En la actualidad, se considera que las poblaciones africanas son los antepasados directos de varias especies humanas, como el *Homo heidelbergensis* y el *Homo antecessor*, dada su relación directa con los neandertales, los denisovanos, y finalmente los humanos modernos (33).

Por otra parte, exploraciones hechas en miles de fósiles óseos pertenecientes a hombres de Neandertal en Europa han permitido registrar varias alteraciones tumorales típicas. En el hueso parietal Stetten II (de Alemania, que data de unos 35.000 años a.C.) se documentó la presencia de un meningioma (por el momento la evidencia no es conclusiva) (34). Sin embargo, los tumores meningoteliales se volvieron frecuentes en muchas poblaciones humanas antiguas tras la aparición de una lesión notable en la base del cráneo de un esqueleto de Egipto perteneciente a la primera dinastía (35). Por otra parte, estas lesiones también han estado presentes en restos pertenecientes a la América prehistórica, con especial énfasis en restos del Perú y de Chile (36,37). En adición, las exostosis cartilaginosas se han registrado en esqueletos propios de la decimosegunda dinastía. También estaban presentes en el sur de Europa, donde también se registró el primer hemangioma, y posiblemente un condrosarcoma que afectó a un joven celta alrededor de 800-600 a.C., quien padeció el dolor de una neoformación en la metáfisis del húmero.

Lesiones óseas primarias

Algunas de las lesiones más representativas pertenecen al antiguo Egipto. Un joven individuo que padeció un enorme osteosarcoma hacia el año 250 d.C. se documentó y reportó hacia 1930. El tumor presentaba el típico patrón radiográfico en rayos de sol, infiltraba la medula y los tejidos blandos adyacentes (38). De igual forma, se describió un tumor cigomático de bajo grado en una mujer de la prehistoria encontrada en la



Figura 5. Mandíbula de Kanam. Cuando Louis Leakey se sentó a relatar el descubrimiento de lo que podría ser el primer signo de cáncer en el género Homo, lo primero que recordó fue el barro. Era el 29 de marzo de 1932, a mitad de camino de la Tercera Expedición Arqueológica de África Oriental, y había llovido tanto y con tanta fuerza que tomó una hora conducir las cuatro millas desde el campamento en Kanjera, cerca de la orilla del lago Victoria, hasta el Camas fósiles de Kanam West. En el momento en que él y su tripulación se abrieron paso, estaban cubiertos por lodo negro y, en poco tiempo, Leakey, que apenas comenzaba una ilustre carrera como antropólogo, estaba de rodillas buscando huesos recién expuestos. Entonces, estaba sacando los restos de un cerdo extinto cuando uno de sus trabajadores kenianos, Juma Gitau, se acercó con un diente roto que acababa de extraer de un acantilado. Deinotherium, señaló Leakey, una criatura prehistórica parecida a un elefante que vagó por África hace mucho tiempo. Gitau regresó para buscar más, y mientras rascaba la pared del acantilado, se desprendió una pesada masa de arcilla calcificada. Lo cortó con su pico para ver qué había dentro: más dientes, pero no Deinotherium. Estos se parecían a lo que un odontólogo podría reconocer como premolares humanos, todavía incrustados en el hueso, sin embargo, provenían de una capa de sedimento depositada, según creía Leakey, a principios del Pleistoceno, hace aproximadamente un millón de años. La mandíbula de Kanam se convirtió rápidamente en una sensación. “No solo el fragmento humano más antiguo conocido de África”, proclamó Leakey, “sino el fragmento más antiguo de Homo verdadero descubierto hasta ahora en cualquier parte del mundo”. Fue, insistió, un precursor directo de todos nosotros. Como muchos de los entusiasmos de Leakey, éste resultó controvertido. Los antropólogos siguen divididos sobre si el Homo kanamensis (Homo ergaster), como lo llamó Leakey, era tan antiguo como creía. Algunos de ellos han llegado a considerar que el espécimen es una mandíbula más reciente, de mediados a finales del Pleistoceno, que se había lavado en un entorno mucho más antiguo. Cualquiera que sea su pedigrí o edad precisa, el hombre de Kanam ya no se considera notable por su antigüedad sino por un crecimiento anormal en el lado izquierdo de la mandíbula. En el momento del descubrimiento, había parecido una molestia, lo que restó valor al hallazgo de Leakey. Estaba trabajando en sus habitaciones del St. John’s College de la Universidad de Cambridge, limpiando cuidadosamente la muestra, cuando sintió un bulto. Pensó que era una roca. Pero mientras seguía picando, pudo ver que el bulto era parte de la mandíbula fosilizada. Se lo envió a un especialista en anomalías mandibulares en el Royal College of Surgeons of England, quien lo diagnosticó como un osteosarcoma. Otros permanecían en duda, incluso hasta el 2007 cuando varios hombres de ciencia escanearon la mandíbula con un microscopio electrónico llegando a la conclusión de que podría tratarse de otra patología.

población de Oahu en Hawái, otro mandibular en un varón joven de la necrópolis sajona de Standlake (Inglaterra), y varios originados en la edad media en la República Checa y en Grancia (39,40). En la literatura paleopatológica también se han descrito otras formas neoplásicas extremadamente raras como el histiocitoma en Egipto (41), osteoclastomas en Inglaterra e Italia (42), y la Enfermedad de Hand-Schüller Christian

en un nativo americano prehistórico de Nueva York. De forma similar, granulomas eosinofílicos en un niño nativo americano prehistórico de Illinois, y un posible sarcoma de Ewing en el cráneo de un joven de la Edad de Bronce en Tartaren, España (43). Desde un punto de vista diacrónico es interesante anotar que las lesiones tumorales óseas no se distribuyeron de forma homogéneamente entre las épocas; en Europa, solo el

13,6% de las lesiones ósea datan de las Eras de Hierro y Bronce, mientras que el 38,6% y el 47,7% corresponden a tumores de restos del primer y segundo milenio después de cristo. Una imagen opuesta aparece para los tumores encontrados en esqueletos egipcios, donde el 71,2% de los casos pertenecen al periodo precristiano, y el resto son posteriores al nacimiento de Cristo. Esta distribución podría estar relacionada con la densidad poblacional, el número de viviendas, y el nivel de agregación que parecía ser alto en el noreste de África, que aumentó en la época posmedieval en Europa, y que no se modificó significativamente en la América precolombina (43).

Metástasis óseas

Se han encontrado huesos con depósitos metastásicos en esqueletos de la Edad del Hierro y del Bronce, así como entre los sajones, en especímenes de la baja edad media de Dinamarca, en diversas dinastías egipcias y en el nuevo mundo. La mayoría de los eventos están asociados a granulomas eosinofílicos, mieloma múltiple o carcinomas prostáticos (44). Una de las menciones más emblemáticas pertenece a una mujer joven hallada en Irak, y otro esqueleto perteneciente a un hombre adulto maduro con un carcinoma de próstata, ambos fechados alrededor de 3.100 a.C. Gerszten reportó el hallazgo de lesiones en los huesos de una mujer de 45 años hallada en la región andina del norte de Chile (750 a.C.), patología que sugiere un cáncer de seno metastásico por la distribución del daño que seguía un patrón blástico en el cráneo, la columna vertebral, el esternón, uno de los fémures, y la pelvis (45). No obstante, un gran número de hallazgos permanecen en incertidumbre debido a las dificultades que entraña el diagnóstico de las lesiones líticas en los huesos humanos secos o fosilizados (**Figura 6**). Las discusiones iniciaron con algunos casos de Eurasia conocidos por el cumulo de Mokrin (ex Yugoslavia) que datan del año 1.900 a.C., lugar donde se encontró el esqueleto de una mujer anciana con lesiones que podrían

sugerir un proceso degenerativo versus la evolución natural de un cáncer de seno. De forma similar, casos provenientes de Rusia, Polonia, Hungría, Inglaterra, Dinamarca, y Suiza, todos con el común denominador de la ausencia de confirmación radiológica o histológica. Mejor suerte han tenido los hallazgos recientes de lesiones líticas encontradas en poblaciones americanas precolombinas, especialmente provenientes de nativos documentados en California, Kentucky, Perú y la isla de St. Lawrence en Alaska (9).

Tumores de tejidos blandos

Ocasionalmente se han descrito neoplasias primarias de los tejidos blandos en restos de momias, siendo representativo el caso de un niño de 12 a 18 meses descubierto por Gerszten y Allison que informaron la presencia de un rabdiomiosarcoma de la mejilla en una momia masculina del norte de Chile (300-660 d.C.) (46). Igualmente, se han descrito melanomas metastásicos en momias incas de más de 2.400 años de historia (47). Desde una perspectiva paleoepidemiológica se ha calculado que alrededor del 15% de las neoplasias del Egipto dinástico eran carcinomas nasofaríngeos (**Figura 7**), distribución dramática si se considera la incidencia actual de este carcinoma que no excede el 0.25% (48). La situación resultaba completamente diferente en la antigua Eurasia, donde solo hay registro de un caso originado en este segmento anatómico con extensión a los senos paranasales en un cráneo de Tepe Hissar, Irán (3.200 a 2.000 años a.C.) (49). El alto número de casos de carcinoma nasofaríngeo documentados en el antiguo Egipto podría representar el vínculo primario con un carcinógeno viral, el contacto original con el virus de Epstein Barr y su oncogén LMP-1. Desde entonces, esta neoplasia sigue un patrón poblacional que afecta con mayor frecuencia algunas partes de África, incluyendo Túnez, Argelia, Marruecos, Sudán y parte de África oriental. En adición, Singapur, Tailandia, Vietnam, el sur de China y Alaska. En la última región la prevalencia del tumor

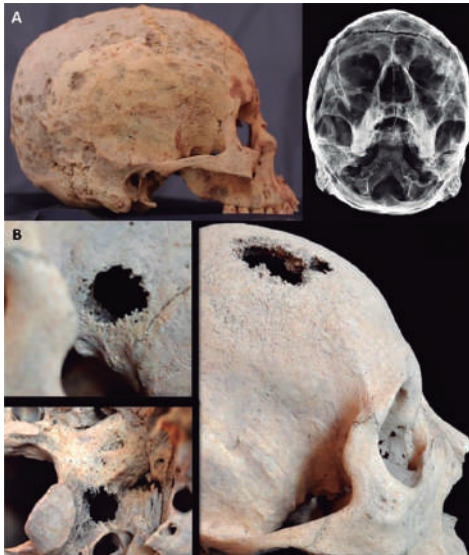


Figura 6A. Caso probable de leucemia linfoide aguda en un esqueleto de un individuo del Antiguo Egipto, fechado al final del Primer Período Intermedio y el comienzo del Reino Medio (c. 2160-2000 a.C.). La excavación del Templo de los Millones de Años de Thutmosis III ubicado en el-Assasif (Luxor, Alto Egipto) recuperó un total de 41 individuos completos de una necrópolis y en una tumba asociada ubicada cerca del muro del recinto norte. El individuo, un varón de 16 a 21 años, presentaba una enfermedad grave que afectaba a todo el esqueleto con lesiones osteolíticas y áreas de formación de hueso nuevo. Se realizó un examen macroscópico con aumento, una radiografía y análisis patológico que sugirieron como primera opción la presencia del diagnóstico descrito (Figura modificada con autorización de Isidro A, Seiler R, Seco M. Leukemia in Ancient Egypt: Earliest case and state of the art techniques for diagnosing generalized osteolytic lesions. *International J Osteoarcheol.* 2019;29(2):273-280.). **B.** Extensas lesiones osteolíticas y osteoblásticas en los restos óseos de un hombre adulto excavados en un cementerio de la Edad del Bronce Temprana que data de 4.556 años A.c., ubicado en la región Cis-Baikal de Siberia (Rusia). Las lesiones líticas variaban en tamaño desde varios mm hasta más de 60 mm de diámetro y tenían bordes irregulares apolillados. Muchas de estas lesiones destruyeron el hueso trabecular, aunque a menudo se pudo observar un caparazón ahuecado de hueso cortical (Figura modificada con autorización de Lieverse AR, Temple DH, Bazaliiskii VI. Paleopathological description and diagnosis of metastatic carcinoma in an Early Bronze Age (4588±34 Cal. BP) forager from the Cis-Baikal region of Eastern Siberia. *PLoS One.* 2014 Dec 3;9(12):e113919.).

puede alcanzar hasta el 20% de las neoplasias malignas, posiblemente en asociación a la variante Alaskan de LMP-1 (50). Los pobladores de esta región también tienen una mayor exposición a carcinógenos químicos de la flora local incluyendo los diterpenoides propios del *Clerodendrum eriophyllum* y de la *Euphorbia resinifera*.

Porque la baja frecuencia del cáncer en las poblaciones humanas antiguas

A partir de la evidencia paleo-oncológica parece evidente que el cáncer resultaba infrecuente en la antigüedad humana. Un motivo plausible es que las neoplasias pudieron conducir rápidamente a la muerte en contraposición al ahora, afectando en alguna proporción la esperanza de vida al nacer (que en la antigüedad rodeaba los 32 a 39 años). Sin embargo, es indudable que la prevalencia de la enfermedad ha aumentado progresivamente en el tiempo, y en especial, durante el último siglo. Por ejemplo, en Alemania la mortalidad por cáncer en 1900 era solo del 3,3%, pero había aumentado a más del 20% en 1970, y cerca de del 46% en la década de 1990. Además, sabemos que aproximadamente la mitad de los hombres y un tercio de las mujeres desarrollarán cáncer a lo largo de sus vidas (51). Estos datos soportan que la expansión de la enfermedad corresponde a un evento biológico relativamente reciente. El fenómeno evolutivo se ha relacionado tentativamente con el envejecimiento de la población en la modernidad, de hecho, en los países con altos ingresos la esperanza pasó de 30 a 40 años hasta 70 a 80 años en la menos de un siglo. Para el año 2000, más del 85% de las muertes por cáncer en Estados Unidos se produjeron en sujetos mayores de 55 años, evento diferencial con la antigüedad donde más del 90% de los restos enfermos por murieron antes de los 30 años (52). Sin embargo, estos datos no soportan la variación temporal, de hecho, cabe considerar la posibilidad de que las causas de cáncer puedan diferir en tipología e intensidad respecto de la antigüedad.

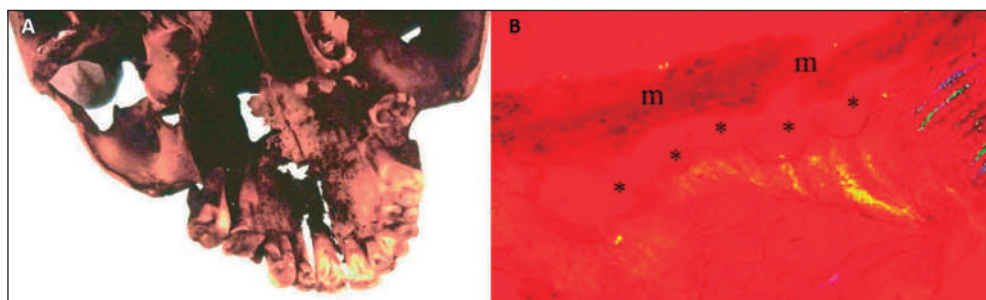


Figura 7A. Cambios osteolíticos en el paladar duro por un carcinoma primario de nasofaringe en un hombre de 35 a 45 años encontrado en el cementerio cristiano I en Sayala, Nubia egipcia. **B.** El examen histológico mostró lagunas osteoclásticas agrandadas y confluentes (*) en la superficie del paladar óseo, inmediatamente debajo de la mucosa oral momificada (tomado con autorización de Strouhal E. A case of primary carcinoma from Christian Sayala (Egyptian Nubia). J Paleopathol. 1990;3:151-66.).

Considerando la tipología, es notable que los humanos antiguos fueron excluidos de la exposición a carcinógenos sintéticos modernos, incluidos algunos factores físicos como la radioactividad ambiental generada por las pruebas nucleares que iniciaron hacia 1950. De igual forma, múltiples agentes químicos responsables de la contaminación en los espacios urbanos. En el pasado, los homínidos primitivos y humanos de la antigüedad no tenían hábitos sociales determinados, solían vivir en espacios abiertos, y muchos seguían conductas nómadas. Las ocupaciones domésticas y el trabajo en interiores aumentaron significativamente la exposición al gas radón, así como al uranio y otros metales pesados. Un ejemplo que permite valorar el impacto de la exposición interior prolongada en el pasado se dio en Herculano durante el siglo I d.C., y en la Nueva Guinea Montañez. En ambas situaciones, la contaminación interior aumentó la exposición al humo por combustión de leña, el uso de aceites, o de lámparas alimentadas con grasa animal. En los dos entornos se incrementó el índice de enfermedades pulmonares, incluido el cáncer.

El cáncer como estrategia evolutiva

Mediante el estudio de la evidencia de neoplasia en los fósiles, se han recopilado pruebas de que algunos ani-

males han adoptado la generación de tumores como estrategia biológica de evolución. El pez del género *Pachylebias* que vivían en las aguas hipersalinas del mar Mediterráneo hace unos 8 millones de años, adoptaron la paquiosis para facilitar la inmersión en el agua altamente densa gracias al aumento del peso de sus esqueletos gracias al desarrollo de hiperostosis difusa. Una estrategia similar fue dispuesta por mamíferos pertenecientes al grupo *Sirenidae* del Oligoceno (hace unos 30 millones de años), que adquirió un hueso de alta densidad en el esqueleto axial para consentir la navegación en el fondo de las aguas poco profundas. La presencia de estos 2 grupos de animales acuáticos, tanto extintos como vivos, muestra que las neoplasias fueron adoptadas para obtener ventajas ambientales (**Figura 8**). De hecho, aunque las neoplasias representan una condición patológica, la desventaja individual fue compensada en gran medida por la ventaja para toda una especie. En este sentido, se podría afirmar que algunas neoplasias fueron adoptados y utilizadas por algunos animales como estrategia para diferenciarse y aumentar su adaptabilidad (9). Este hecho permitió que la patología sobreviviera generación tras generación durante millones de años.

También, sabemos que algunos tipos de cáncer pueden haber desaparecido. Por ejemplo, Moodie describió

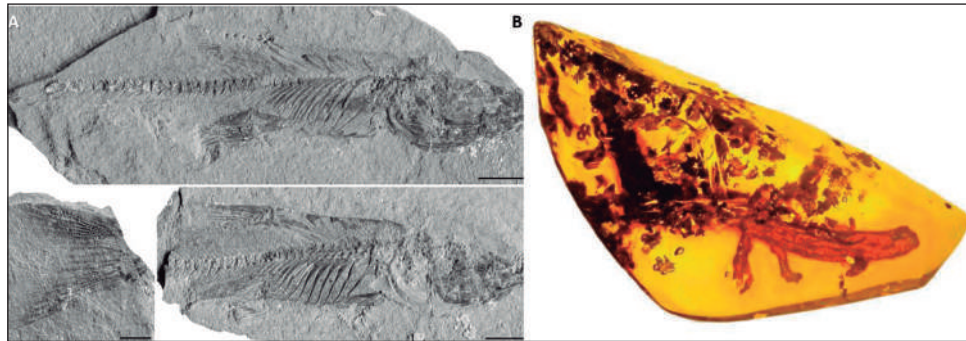


Figura 8A. El *Pachylebias crassicaudus* (Agassiz) es un pez fósil ampliamente distribuido por el perfil continental de Italia y Creta. Su detallado estudio anatómico permite evaluar su estado dentro de la subfamilia Cyprinodontinae. **B.** Los sirénidos (Sirenidae) son un clado antiguo compuesto de 4 especies de anfibios caudados que se distribuyen en el sureste de los Estados Unidos, Asia y el noreste de México. Exhiben cuerpos alargados adaptados a una vida completamente acuática, ausencia de dientes pedicelados, extremidades reducidas (careciendo de las posteriores) y pedomorfismo al retener las branquias en la etapa adulta, el sistema de la línea lateral facilita una alimentación por succión (aunque poseen una mandíbula móvil).

una lesión lítica en un cráneo humano precolombino de Perú que se debió a una forma de cáncer desconocido en la actualidad (incluso por análisis histológico) (53). La existencia de posibles formas extintas de cáncer indica que pueden ser consideradas como un fenómeno que evoluciona en estrecha asociación con los vertebrados hospederos. Las formas extintas y las formas de neoplasias de larga duración en la historia muestran una posible imagen de la coevolución de la enfermedad sobre la historia de la vida en la Tierra.

Referencias

1. Halperin EC. Paleo-oncology: the role of ancient remains in the study of cancer. *Perspect Biol Med.* Winter 2004;47(1):1-14.
2. Ekhtiari S, Chiba K, Popovic S, et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1021-1022.
3. News in brief. A Discovery 76 Million Years in the Making. *Cancer Discov.* 2020;10(10):1433-1434.
4. Kirkpatrick CL, Campbell RA, Hunt KJ. Paleo-oncology: Taking stock and moving forward. *Int J Paleopathol.* 2018;21:3-11.
5. David A, Zimmerman M. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:728-733.
6. Faltas B. Cancer is an ancient disease: the case for better palaeoepidemiological and molecular studies. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(1):76.
7. Fearon E, Bommer G. Progressing from gene mutations to cancer. En: Abelloff M, Armitage J, Lichter A, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. (Eds.), *Abelloff's Clinical Oncology*, fourth ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, Pennsylvania. 2008. Odes EJ, Randolph-Quinney PS, Steyn M. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. *S Afr J Sci.* 2016;112(7/8):2-5.
8. Capasso LL. Antiquity of cancer. *Int J Cancer.* 2005;113(1):2-13.
9. Strouhal E., Vyhnanek L, Nemecková A, Horackova L, Benesová L. Malignant tumors affecting the people from the ossuary at Krtiny (Czech Republic). *Int J Paleopathol.* 1996;8(1):5-24.
10. Strouhal E, Nemecková A. Trpěli i dávní lidé nádory? Historie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných. Karolinum Publishing House, Prague, Czech Republic. Strouhal, E., Nemecková, A., 2009. History and palaeopathology of malignant tumours. *Anthropologie.* 2008;47(3):283-288.
11. Molnar E, Marcsik A, Bereczki Z, et al. Malignant tumors in osteoarchaeological samples from Hungary. *Acta Biol Szeged.* 2009;53:117-124.
12. Hunt KJ, Roberts C, Kirkpatrick C. Taking stock: A systematic review of archaeological evidence of cancers in human and early hominin remains. *Int J Paleopathol.* 2018;21:12-26.

13. Schlumberger HG, Lucke B. Tumors of fishes, amphibians, and reptiles. *Cancer Res.* 1948;8:657–753.
14. Capasso L. Osteoma: paleopathology and phylogeny. *Int J Osteoarch.* 1997;7:615–20.
15. Rothschild BM, Martin LD. *Paleopathology: disease in the fossil record.* Boca Raton: CRC Press, 1993.
16. Frye FL, Carney JD. Parathyroid adenoma in a tortoise. *Vet Med.* 1975;70:582–584.
17. Frye FL. Surgery in captive reptiles. In: Kirk RW, ed. *Current veterinary therapy.* Philadelphia: WB Saunders, 1974.
18. Wadsworth RJ. Neoplasms in snakes. *Univ Pa Bull Veter Ext Q.* 1954;133:65–74.
19. Montali RJ. An overview of tumors in zoo animals. In: Montali RJ,
20. Migaki G, eds. *The comparative pathology of zoo animals.* Washington DC: Smithsonian Institution Press, 1980.
21. Jubb KV, Kennedy PC. *Pathology of domestic animals.* New York: Academic Press, 1970.
22. Capasso L, Bascchia F, Rabottini N, et al. Fossil evidence of intraspecific aggressive behavior of Devonian giant fish (*Artrodire dinichthyidae*). *J Paleopathology.* 1996;8:153–60.
23. Moodie RL. Tumors in the Lower Carboniferous. *Science.* 1927;66:540.
24. Moodie RL. Pathological lesions among extinct animals: a study of the evidences of disease millions of years ago. *Surg Clin Chicago.* 1918b;2:319–31.
25. D'Anastasio R. Osteoma: epidemiologia e filogenesi. Tesi di Dottorato di Ricerca, XV Ciclo. Roma: Università Cattolica del Sacro. Cuore, 2004.
26. Wang X-M, Rothschild BM. Multiple hereditary osteochondroma in Oligocene *Hesperocyon* (Canidae: Carnivora). *J Vertebr Paleont.* 1992;12(3):387–94.
27. Capasso L, Di Tota G. The antiquity of osteosarcoma. *Int J Osteoarcheology.* 1996;6:512–4.
28. Cabrera A. Anomalías patológicas dentarias en algunos ungulados pampeanos. *Notas Mus La Plata.* 1934;2:183–5.
29. Baker J, Brothwell D. *Animal diseases in antiquity.* London: Academic Press, 1980.
30. Stathopoulos G. Kanam mandible's tumour. *Lancet.* 1975;1(7899):165–7.
31. Tobias PV. The Kanam jaw. *Nature.* 1960;195:946–7.
32. Sandison AT. Kanam mandible's tumor. *Lancet.* 1975;1:279.
33. Czarnetzki A. Pathological changes in the morphology of the young Paleolithic skeletal remain from Stetten (Southwest Germany). *J Hum Evol.* 1980;9:15–7.
34. Rogers L. Meningiomas in pharaoh's people; hyperostosis in ancient Egyptian skulls. *Br J Surg* 1949;36:423–4.
35. MacCurdy G. Human skeletal remains from highlands of Peru. *Am J Physical Anthropol.* 1923;6:217–330.
36. Sawyer D, Wood N, Allison M. An ancient "tumour" from preColumbian Chile. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988;18:136–8.
37. Aufderheide AC, Ragsdale B, Buikstra J, Ekberg F, Vinh TN. Structure of the radiological "sunburst" pattern as revealed in a ancient osteosarcoma. *J Paleopathol.* 1997;9:101–6.
38. Dastugue J. Tumeur maxillaire sur un crane du Moyen-Age. *Bull Assoc Fr Etud Cancer.* 1965;52:69–72.
39. Suzuki T. Paleopathological study on a case of osteosarcoma. *Am J Phys Anthropol.* 1987;74:309–18.
40. Zimmerman MR. A possible histiocytoma in an Egyptian mummy. *Arch Dermatol.* 1981;117:364–8.
41. Fornaciari G, Mallegni F. Probabile osteoclastoma (tumore a cellule giganti) su un omero di eta paleocristiana proveniente dalla Basilica di San Vigilio (Trento). *Quaderni di Scienze Antropologiche.* 1980;5:127–35.
42. Steinbock TR. *Paleopathological diagnosis and interpretation.* Springfield: CC Thomas, 1976.
43. Waldron T. Lytic lesions in a skull: a problem in diagnosis. *J Paleopathol.* 1987;1:5–14.
44. Ortner DJ, Putshar WR. Identification of pathological condition in human skeletal remains. *Smithsonian Contribution to Anthropology.* 1981;28:365–98.
45. Gerszten E, Allison MJ. Human soft tissue tumors in paleopathology. *Zagreb Paleopathol Symp.* 1988;4:257–60.
46. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer.* 1966;19:607–10.
47. Capasso L, Mariani-Costantini R. *Paleopatologia dei tumori umani.* Medicina Nei Secoli Arte e Scienza. 1994;4:1–51.
48. Krogman WM. Skeletal and dental pathology of an early Iranian site. *Bull Hist Med* 1940;8:28–48.
49. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018;8:211.
50. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Am Cancer Soc.* 1996;46:5–27.
51. Siegel RL, Miller KD, Jemal DVM. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clinicians.* 2020;70(1):7–30.
52. Moodie RL. *Studies in paleopathology. XVIII. Tumors of the head among pre-Columbian Peruvians.* *Ann Med Hist.* 1926;8:394–412.

Recibido: Diciembre 15, 2020

Aceptado: Diciembre 16, 2020

Correspondencia:

Andrés F. Cardona

andres.cardona@clinicadelcountry.com