

HERENCIA DE LA II GUERRA MUNDIAL AL ESTUDIO DEL CÁNCER

Luis Eduardo Pino Villarreal¹

Resumen

La Segunda Guerra Mundial fue uno de los eventos que transformó el mapa geopolítico mundial, pero sus repercusiones –más allá del componente humano– permearon también a la ciencia médica incluyendo a la oncología. El periodo de posguerra dejó ver no solamente una transición epidemiológica facilitada por los cambios societarios derivados del conflicto, sino también un nuevo modelo de estudio de la carcinogénesis ambiental. La investigación biomédica sufrió una importante transformación pasando de un enfoque exclusivamente académico a uno industrial, orientado al desarrollo de productos. Con este nuevo escenario se escaló la producción científica, se desarrollaron importantes tecnologías incluyendo agentes de quimioterapia y aparecieron centros integrados de excelencia para la atención del cáncer especialmente en los Estados Unidos. Todo esto enmarcado en nuevos ecosistemas de innovación y desarrollo soportados por mayores flujos de capital para la actividad científica.

Palabras clave: *Segunda Guerra Mundial; investigación biomédica; cáncer; carcinógenos ambientales; oncología; quimioterapia; mostazas nitrogenadas; antifolatos.*

LEGACY OF WORLD WAR II TO THE STUDY OF CANCER

Abstract

The Second World War was one of the events that transformed the global geopolitical map but its repercussions beyond the human component also permeated through medical science, including Oncology. The postwar period revealed not only an epidemiological transition facilitated by the societal changes derived from the conflict, but also a new model for studying environmental carcinogenesis. Biomedical research underwent a major transformation from an exclusively academic approach to an industrial one, oriented to product development. With this new scenario, scientific production increased, important technologies were developed including chemotherapy agents and important cancer centers were created, mainly in the United States. All this framed in new ecosystems of innovation and development supported by greater flows of capital for scientific activity.

Keywords: *Second World War; Biomedical Research; Cancer; Environmental Carcinogens; Oncology; Chemotherapy; Nitrogen Mustards; Antifolates.*

¹ M.D. MSc. MBA. Fundación Santafé de Bogotá, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Universidad de los Andes, Facultad de Medicina.

La Segunda Guerra Mundial inició a las 4:45 de la mañana del 1 de septiembre de 1939 con la invasión de Alemania a Polonia. El prisionero polaco Franz Hونيok asesinado por los nazis y posteriormente arrojado en la estación de radio alemana en Gleiwitz, justo en la frontera, fue además de la primera víctima de la guerra, el comodín que usaron los alemanes para invadir a Polonia creando la excusa de una falsa invasión. (1)

Esta fue una guerra cruenta basada en la ambición sin límites de tres países: Alemania, Japón e Italia. Les costó la vida a 55 millones de personas, muchas de ellas en las más denigrantes e inhumanas condiciones. Esta nefasta historia concluyó 6 años después, el 14 de septiembre de 1945 con la rendición de Japón, pero su estela de muerte y tragedia ha perdurado hasta nuestros días.

Al pensar en la guerra, las imágenes son horrorizantes, inclusive al pensar en la ciencia dentro de la guerra el panorama es aterrador, los experimentos humanos escritos por “investigadores” nazis como Josef Mengele en Auschwitz llevaron a replantearnos todo el código ético de la humanidad, pero es increíble saber que aún en medio de la guerra hubo activistas nazis que lideraron campañas antitabaquismo, leyes restrictivas frente al uso de asbestos y pesticidas carcinogénicos o que las panaderías nazis debían por ley producir pan de grano entero y saludable (2).

La humanidad es impredecible y aún en medio de la oscura tragedia algunas antorchas pueden iluminar la esperanza.

Esta pequeña revisión versará sobre lo que no debería escribirse nunca, esa tragedia llamada guerra, pero no lo hará sobre los detalles de esta, quizás la más famosa de todas, tampoco se centrará sobre el fascismo y la ciencia. En las siguientes líneas trataremos sobre los cambios más relevantes en la ciencia del cáncer durante y después de este nefasto evento.

Se ha dividido el tema en tres partes. Inicialmente se tratarán los efectos de la posguerra, específicamente sobre la epidemiología del cáncer y sus nuevos enfoques; posteriormente, se relacionarán los cambios en la investigación científica y en la terapéutica oncológica de la posguerra y, finalmente, se comentarán algunas acciones desarrolladas en cáncer durante el periodo de la guerra, específicamente en el lado alemán, a esta parte final la he llamado la ironía nazi.

1. Epidemiología del cáncer en la posguerra

En la base de datos Pubmed® hay un registro de 8.789 publicaciones médicas asociadas con el término “*segunda guerra mundial*” desde 1945 (n=11) hasta la fecha de escritura del presente texto (09/11/2020 n=271). El título del primer artículo publicado por la revista de la Escuela de Medicina de Chicago no pudo ser más elocuente: “Las quemaduras en la Segunda Guerra Mundial” (3). De estos artículos solo 522 se relacionan con cáncer (0,16%) (datos consultados por el autor en PubmedMetrics). Sin embargo y como veremos a continuación, el efecto de la guerra fue muy importante para el marco actual de la investigación oncológica y va mucho más allá de lo que se haya escrito sobre ella en forma directa.

En general los cambios de la posguerra en cuanto a la epidemiología del cáncer se ven en dos grandes aspectos, el primero en cuanto a la dinámica de la enfermedad en los expuestos, y el segundo en cuanto al tipo de investigación epidemiológica del cáncer derivado de la misma.

1.1. Cambios en las tendencias epidemiológicas del cáncer en la posguerra

Después de la guerra se evidenció un cambio en las tendencias epidemiológicas de cáncer para todos los “expuestos” a la misma. Existen varios estudios en países

de diferentes bandos que comprueban una mayor incidencia de neoplasias consideradas del mundo occidental, especialmente cáncer colorectal, de mama y de próstata. De igual forma están descritos cambios en enfermedades con factores directos exposicionales durante la guerra como las leucemias infantiles (no las relacionadas con la exposición radioactiva) y el cáncer de piel.

Este aumento en la incidencia de un gran número de neoplasias después de la guerra, confronta a los científicos respecto a su origen. Si bien el envejecimiento poblacional y el progreso en el diagnóstico de la enfermedad pueden explicar en parte este comportamiento, al menos en los países occidentales, algunos atribuyen estos cambios principalmente a factores ambientales y exposicionales, principalmente al incremento en el tabaquismo y el consumo de licor, así como a cambios en los hábitos de vida dados por la obesidad especialmente (4).

En Japón, por ejemplo, durante los años previos a la guerra, el cáncer de estómago era una de las principales causas de mortalidad, con una menor frecuencia de cáncer colorectal, pancreático, de mama y de próstata. En el periodo de la posguerra la tasa de mortalidad cruda por cáncer colorrectal tuvo un importante incremento llegando en 1992 a ser inclusive mayor a la de Estados Unidos. Durante los años 70's los hábitos dietarios de los japoneses cambiaron, especialmente por un mayor consumo de proteína y grasa animal derivados del ganado vacuno y aves de corral. Otro factor importante asociado a estilos de vida fue el aumento en el tabaquismo, que alcanzó su pico en 1966 para los dos géneros, lo cual determinó un aumento de casos de cáncer de pulmón para los años 90's (5).

La incidencia de cáncer en los judíos sobrevivientes al holocausto nazi también sufrió modificaciones en la era pre y posguerra. Keinan-Boker *et al* realizaron un análisis retrospectivo en una cohorte de judíos israelitas nacidos en Europa entre 1920 y 1945, comparado con aquellos inmigrantes o nacidos después

de la guerra y antes de 1989. Los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo para todos los tipos de cáncer, especialmente cáncer de mama (RR 1,3) y cáncer colorrectal (RR 1,31 a 1,93) en el grupo de los expuestos a la guerra y para ambos sexos (RR global para cáncer fue de 1,17 a 3,5). Esta tendencia fue mayor para los nacidos entre 1940 - 1945. El estudio deja abierta la hipótesis relacionada con un mayor riesgo de cáncer en personas expuestas tempranamente a hambrunas y estrés prolongado (6).

En Estados Unidos la mayor industria durante la guerra fue la construcción de barcos. Los astilleros navales estaban ubicados principalmente en áreas del océano Atlántico, El golfo y algunas zonas del pacífico, con casi 1,7 millones de empleados para diciembre de 1943. Esto colocó a muchos individuos ante múltiples riesgos exposicionales principalmente asbestos. Blot, Fraumeni y Morris realizaron un análisis sobre la mortalidad asociada a cáncer para 49 Estados que tenían actividad industrial de este tipo. Se encontró una mayor mortalidad asociada a cáncer de pulmón y laringe, especialmente entre varones caucásicos, llegando a ser hasta 30% superiores a las tasas de mortalidad nacionales (7,8). En menor proporción las tasas de mortalidad también fueron mayores para cáncer orofaríngeo y esófago-gástrico. Las neoplasias restantes tuvieron un comportamiento similar al promedio estadounidense (7).

Otros tumores menos frecuentes como las leucemias infantiles se han visto asociados con áreas de fabricación de municiones y artillería en Inglaterra, y cáncer de piel asociado a la exposición solar en los militares ubicados en el teatro de guerra del pacífico *vs.* los asignados al teatro europeo (9,10).

Es claro que el cambio en el perfil industrial y el encuentro entre diferentes culturas durante la guerra hizo cambios multidimensionales que tuvieron un impacto

en las dinámicas del cáncer para todos los expuestos al conflicto. Sin embargo, muy difícil establecer relaciones causales fuertes al respecto, pero sin duda genera hipótesis interesantes.

1.2. El modelo epidemiológico de la posguerra

No solo las tendencias epidemiológicas del cáncer sufrieron cambios después de la guerra, el enfoque mismo de la epidemiología del cáncer tuvo transformaciones posteriores, específicamente en la manera en que empezaron a analizarse las relaciones entre las causas exógenas y el cáncer. Es decir, el concepto de factores de riesgo nació inmediatamente después de la guerra.

Wilhelm Hueper fue el pionero en este campo con su libro *“Occupational Tumors and Allied Diseases”* publicado en 1942. Hueper empezó su trabajo hacia 1920 cuando la epidemiología del cáncer se restringía a una de tipo biológico exclusivamente. Después de la compilación de su trabajo en el libro mencionado, Hueper fue asignado como el primer director de la sección de cáncer ambiental en el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) durante el periodo 1948 a 1964. En esos años se dedicó a criticar los métodos clásicos de investigación epidemiológica como los de casos y controles o los estudios prospectivos para el análisis de los factores de riesgo oncogénicos e intentó crear nuevos abordajes para la investigación ambiental del cáncer (11).

Los trabajos de Hueper terminaron desviando la investigación del cáncer asociado con factores de riesgo ambiental de la epidemiología clásica al laboratorio. Su equipo fue el primero en demostrar en modelos animales (perros) la relación del carcinógeno beta nafilamina con el cáncer de vejiga (12). Los trabajos de Hueper y otras situaciones mencionadas más adelante permitieron un incremento muy importante en los fondos destinados a la investigación en cáncer y facilita-

ron las transformaciones institucionales que iniciaron el camino para el gran ecosistema científico actual en oncología. Para tener una dimensión del cambio, los recursos para investigación destinados en 1937 para el NCI fueron de 400.000 a 600.000 dólares anuales, mientras que aumentaron a casi dos millones de dólares para el año 1947. El presupuesto anual para el NCI correspondiente al año 2020 es de 297 millones de dólares (13).

2. Cambios en la investigación biomédica en la posguerra

2.1. Del modelo académico al industrial

Como se ha mencionado previamente la investigación en cáncer especialmente en los Estados Unidos aumentó dramáticamente desde 1940, pasando de cifras anuales menores a un millón de dólares a 14 millones para el año 1951. Pero no solamente el cambio se dio en los recursos financieros, sino también en el modelo mismo de investigación biomédica.

Antes de la guerra el método de investigación se movía en dos rutas principales: La investigación experimental y la clínica. La primera ruta se centraba en 14 laboratorios universitarios cuyo foco era la naturaleza bioquímica del cáncer, estudios de susceptibilidad genética y en carcinogenicidad química. La segunda ruta se encontraba en centros de investigación clínica y obviamente su foco era la terapéutica y los métodos de diagnóstico. No había comunicación clara entre una y otra ruta. Los estudios de epidemiología ambiental no se realizaban (hasta la aparición de Hueper) como tampoco los que conocemos hoy de variabilidad biológica entre el tejido normal y el tejido tumoral que ha llevado a lo que hoy conocemos como oncología de precisión.

Los investigadores en general eran patrocinados por sus propias instituciones y por algunas organizaciones

privadas filantrópicas, esto daba una suma nacional menor a un millón de dólares. En agosto de 1937 este contexto sufrió una primera transformación con la creación del NCI. Con la llegada del NCI muchas voces líderes dentro del sector industrial norteamericano empezaron a movilizar la idea de trasladar prácticas propias de la investigación industrial a la investigación en cáncer para potenciar los recursos y los resultados, pero entonces llegó la Segunda Guerra Mundial.

La incursión de Estados Unidos en la guerra dejó temporalmente esta discusión en el refrigerador, sin embargo, a medida que la victoria de los aliados parecía más real, se renovó la atención en el futuro de la investigación oncológica. El senador Claude Pepper en 1944 hizo un llamado desde el congreso para lograr una inyección masiva de capital a la investigación científica, lo cual se alineó con el importante impulso que venía desde 1941 por parte del comité de Desarrollo e Investigación Científica (OSDR), liderado entonces por las Fuerzas Armadas y que venía patrocinando proyectos científicos a gran escala, dentro de los cuales el descubrimiento de la penicilina era uno de sus mejores ejemplos. Otro de sus proyectos de igual impacto, pero posiblemente menos memorable, fue el proyecto Manhattan que dio origen a la bomba atómica.

Todo el proceso liderado por estos comités y por el propio Howard Florey en 1941 llevó a la implementación de la innovación industrial en la investigación, lo que permitió la producción masiva de la penicilina. Este éxito generó entonces la “receta” que el ecosistema de investigación en cáncer de Estados Unidos quiso adoptar desde 1945 para pasar del empirismo pregue-rra al pragmatismo de la posguerra. Seguramente otro panorama se hubiera visto si los aliados no hubieran salido victoriosos.

Este cambio de modelo de investigación desde uno de base académica de pequeña escala y unidisciplinario a otro industrial, de gran escala, coordinado, interdis-

ciplinario y orientado a misión y productos supuso grandes retos para instituciones e investigadores. Sin embargo, aunque el flujo de recursos financieros propuesto por Pepper se dio, hubo también una transformación de todo el ecosistema oncológico con el auge de instituciones clínicas que se aliaron con universidades en este nuevo marco. Quizás los dos ejemplos más importantes fueron el Instituto Sloan-Kettering en Manhattan y el Instituto para la Investigación en Cáncer de Filadelfia. El surgimiento de instituciones como las mencionadas llevó entre otras a cuadruplicar las publicaciones médicas en cáncer entre 1947 y 1951 (14).

2.2. La quimioterapia y la guerra

Antes de 1940 la historia de la quimioterapia como tratamiento antineoplásico estaba llena de fracasos y mala reputación, de hecho, en el reporte de 1937 hecho por el Comité Asesor Nacional de Cáncer solo hubo una referencia marginal a este tratamiento (14).

En 1942 Louis Goodman y Alfred Gilman fueron “reclutados” por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos para analizar el valor terapéutico potencial de algunos agentes químicos que estaban siendo evaluados como parte de la guerra química. En mayo de ese año los investigadores convencieron al cirujano Gustav Lindskog de tratar a un paciente con linfoma no Hodgkin con mostazas nitrogenadas. Esta propuesta se basó en la evidencia del daño al tejido linfóide documentado en las autopsias de soldados americanos expuestos a estos gases durante la primera guerra mundial. El paciente tuvo una respuesta parcial de corta duración, pero el verdadero valor de la propuesta de Goodman y Gilman estuvo en la prueba de evidencia de utilidad y en el descubrimiento de la reacción alquilante con la formación de un producto intermedio (anillo de etilenimonio), el cual generaba puentes covalentes con el ADN en las bases de purina y por tanto, la acción antitumoral mediante la activación de

apoptosis de estos agentes. Sin embargo y como había sido analizado por sus autores, los agentes alquilantes lograban respuestas parciales, pero de muy corta duración, este tema sería posteriormente mejorado con los protocolos de combinación que hoy utilizamos en las neoplasias hematolinfoides (15,16).

Muy poco tiempo después de la guerra, en el año 1948, Sydney Farber, un patólogo en el Instituto de Cáncer Dana Farber de la Universidad de Harvard, investigaba el papel del ácido fólico en niños con leucemias agudas. Lucy Wills, once años antes, había descubierto esta vitamina y posteriormente la había relacionado con la proliferación clonal en este grupo de enfermedades (16).

El grupo de Farber en colaboración con Harriet Kille y el laboratorio Lederle desarrollaron los análogos del folato aminopterina, posteriormente ametofterina (metotrexato) que luego fueron administrados por el mismo Farber a niños con leucemia linfoblástica aguda, logrando demostrar remisiones parciales por primera vez (17).

A partir de 1955 la investigación en quimioterapia tuvo una gran expansión. De hecho, apareció la primera revista especializada en el tema (*Current Research in Cancer Chemotherapy*) y el NCI estableció en 1954 el primer programa cooperativo nacional para investigación en este campo (14).

No podemos decir simplemente que gracias a la segunda guerra mundial avanzó la quimioterapia, pero sin duda, un mejor y rápido conocimiento de los medicamentos de síntesis química con potencial toxicidad pero además con efecto tumoricida, fue uno de los pilares para enfocar el uso de estos mismos agentes con fines diferentes a la guerra química. La Segunda Guerra Mundial sin duda supuso una movilización científica que permitió la expansión de la biomedicina, superando progresivamente en investigación a enfer-

medades infecciosas como la tuberculosis y a todas las demás en nuestros días (17).

Es increíble que hoy, más de setenta años después, los agentes alquilantes y los antifolatos sigan siendo parte de las terapias antineoplásicas, no solo en leucemias y linfomas sino también en tumores sólidos como el coriocarcinoma, tumores óseos y cáncer de ovario entre otros.

Alrededor de las tendencias de la posguerra, como el cambio de modelo de investigación en cáncer y los desarrollos como la quimioterapia o los estudios de laboratorio para carcinogenicidad ambiental, otros países aliados como el Reino Unido y Francia enfocaron también sus ecosistemas biomédicos en los años siguientes a la guerra en forma centralizada con relevancia en salud pública e investigación industrial (18,19).

3. La ironía nazi

A las 3:30 de la mañana del 22 de junio de 1941 las fuerzas armadas alemanas invadieron a la Unión Soviética a lo largo de un frente de casi 3.500 km. Iniciaba entonces la mayor y más sangrienta campaña militar de la historia. Esta aventura terminaría con millones de muertos en las afueras de Stalingrado, gracias al penoso invierno ruso.

Unas horas antes de la invasión, Hitler y su famoso ministro Goebbels mantuvieron una larga conversación. Los dos trabajaron en el mensaje de anuncio de la operación, lamentaron la traición de Rudolf Hess, uno de los futuros sucesores de Hitler, quien semanas antes había huido a Inglaterra para tratar de lograr un acuerdo con Churchill, pero además hablaron de un tema sobre el que pocos hubiéramos adivinado. Hitler y Goebbels discutieron sobre los avances más recientes en la investigación sobre cáncer en Alemania, específicamente sobre el trabajo de Hans Auler en Berlín. Poco se sabe sobre los detalles de la conversación, pero

son al menos sorprendentes el tema, los personajes y el momento (2).

En medio de la guerra, en 1944, el famoso cirujano e investigador alemán Karl Heinrich Bauer, comparó preocupado el uso continuado del colorante sintético carcinogénico llamado “mantequilla amarilla” con un experimento humano a escala masiva. Alemania tenía previo a la guerra una importante tradición de investigación en cáncer ocupacional e inclusive una legislación importante al respecto, especialmente en leyes antibacilo. En 1926, Alemania fue el primer país en compensar económicamente a los mineros del uranio que habían desarrollado cáncer de pulmón. De igual forma fue de los primeros en descubrir la asociación entre cáncer y otros agentes como asbestos o naftilamina (20). Por obvias razones, la industria nazi se enfocó en municiones y equipos para la guerra durante el conflicto, y adicionalmente se ejecutaron estudios –que no podemos llamar científicos– enfocados al mantenimiento de la superioridad racial por parte de los famosos médicos nazis. Es claro que había dos guerras en Alemania, una se peleaba contra los aliados en el frente europeo y la liderada ambición; la otra era una interior con fines mucho más altruistas. El primer enemigo hoy ya no existe, pero el segundo aún nos acompaña y se sigue llamando cáncer.

Referencias

1. Lightbody B. The Second World War Ambitions to Nemesis: Taylor and Francis Group; 2004.
2. Proctor R. The Nazi War on Cancer Princeton: Princeton University Press; 2000.
3. Polskin L. Burns of World War II. *Chic Med Sch Q.* 1945; 7:15-9.
4. Irigaray PeA. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61(10):640-58.
5. Nishi M. Lifestyle and Cancer after the Second World War in Japan. *Journal of Tumor [Internet].* 2014 [consultado 9 noviembre 2020]; 8(2). Disponible en: <http://www.ghrnet.org/index.php/JT/article/view/805>
6. Keinan-Boker L, Vin-Raviv N, Liphshitz I, Linn S, Bar-chana M. Cancer Incidence in Israeli Jewish Survivors of World War II. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(21):1489-500.
7. Blot W, Fraumeni J, Morris L. Cancer Mortality in US Counties with Shipyards During World War II. *Environmental Research.* 1979.
8. Blot WeA. Lung Cancer after Employment in Shipyards During World War II. *N Engl J Med.* 1978;299(12):620-4.
9. Kinlen L. Childhood Leukemia and Ordnance factories in west Cumbria during the Second World War. *Br J Cancer.* 2006;95(1):102-6.
10. Ramani M, Bennett R. High prevalence of skin cancer in World War II servicemen stationed in the Pacific theater. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 pt1):733-7.
11. Sellers C. Discovering Environmental Cancer: Wilhelm Hueper, Post World War II Epidemiology and the Vanishing Clinician's Eye. *Am J Public Health.* 1997;87(11):1824-35.
12. Hueper W, Wiley F, Wolfe H, Ranta K, Leminig M, Blood F. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of Beta-naphthylamine. *J Indust Hyg Toxicol.* 1938;20:113-133.
13. Comprehensive Cancer Information [Internet]. National cancer institute. 2020 [consultado 9 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov>.
14. Bud R. Strategy in American Cancer Research after World War II. *Soc Stud Sci.* 1978; 8(4):425-59.
15. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. *J Cancer Sci Ther.* 2009;1(2):1-4.
16. Chabner B, Roberts T. Timeline: Chemotherapy and the war in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):65-72.
17. Gaudillière J. Cancer and Science: The hundred years war. *J Hist Biol.* 1998;31(2):279-88.
18. Valier H, Timmermann C. Clinical Trials and the Reorganization of Medical Research in post-Second World War Britain. *Med Hist.* 2008;52(4):493-510.
19. Berlivet L. Between Expertise and Biomedicine: Public Health Research in France after the Second World War. *Med Hist.* 2008;52(4):471-92.
20. Deichmann U. Germany's forgotten war. *Nature.* 1999;401:425-426.

Recibido: Noviembre 19, 2020

Aceptado: Noviembre 27, 2020

Correspondencia:

Luis Eduardo Pino Villarreal
docpino2@gmail.com