



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: El cáncer colorrectal

## Historical aspects of neoplastic diseases: Colorectal cancer

Pablo Menéndez<sup>a,\*</sup>, David Padilla<sup>a</sup>, Pedro Villarejo<sup>a</sup>, José María Menéndez<sup>b</sup>, José Antonio Rodríguez Montes<sup>c</sup> y Jesús Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup>Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Disponible en Internet el 2 de julio de 2010

## Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias con mayor incidencia en la actualidad. Aunque ya en épocas antiguas se describieron los tumores del colon, no fue hasta el siglo XVIII cuando empezó a desarrollarse el tratamiento de esta enfermedad. Las opciones terapéuticas del cáncer colorrectal han evolucionado de forma importante hasta nuestros días, pero la historia demuestra que el estancamiento de los conocimientos no es beneficioso para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

## Civilizaciones antiguas

Las enfermedades neoplásicas han supuesto una grave problemática en el devenir de los tiempos, afectando tanto a las especies animales como al ser humano. Determinados paleontólogos afirmaron haber encontrado trazas de posibles cánceres en huesos de dinosaurios con más de cien millones de años de antigüedad, así como supuestos tumores malignos en restos pertenecientes a un *Homo erectus* y a un *Australopithecus* de hace 4 millones de años<sup>1</sup>.

La descripción más remota de la que se tiene conocimiento procede del Código de Hammurabi (1700 a.C.), que es el primer tratado escrito sobre la regulación de la

práctica de la medicina. En las momias del antiguo Egipto se ha evidenciado la presencia de tumoraciones en los restos óseos fosilizados, descritas en arcaicos manuscritos<sup>1,2</sup>.

Existen referencias al respecto en el papiro de Edwin Smith (siglo XVII a.C.) y en el papiro de Ebers (siglo XVI a.C.). El papiro de Edwin Smith constituye uno de los documentos médicos más antiguos, aunque se piensa que se basó en textos de épocas más remotas. En este documento se describen ocho casos de tumores o úlceras de la mama que eran tratados mediante cauterización, aunque se indicaba que para este tipo de enfermedades no había tratamiento<sup>3</sup>.

El origen del término cáncer fue acuñado por primera vez por Hipócrates (460–379 a.C.) considerado como el *padre de la medicina* (fig. 1). A Hipócrates, la extensión de esta enfermedad le recordaba a la forma de un cangrejo, de ahí que utilizase los términos *carcinoma* y *carcinos* en función de la presencia o ausencia de ulceración en las lesiones. Hipócrates consideraba que el cuerpo humano estaba compuesto por 4 humores o líquidos corporales: la sangre, la flema, la bilis amarilla y la bilis negra. Sería el acúmulo de bilis negra la causante del cáncer... En sus legados no solo describiría cánceres de piel, de labio, de colon y de estómago, sino que, además, como resultado de sus observaciones llegaría a la conclusión de una posible recurrencia tumoral tras la cirugía<sup>1,4</sup>.

Será un médico romano —llamado Celso (28–50 a.C.)— quien traduciría la terminología griega, adoptando *cancer* como equivalente a cangrejo. Posteriormente, Galeno (130–201 d.C.) emplearía la palabra *oncos* para la descripción de los tumores. Galeno compartiría la teoría hipocrática del

\*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pablomensan@hotmail.com, pablo.menendez.sanchez@gmail.com (P. Menéndez).



Figura 1 Hipócrates de Cos.

origen tumoral, mantenida a lo largo de toda la Edad Media, considerando asimismo que una dieta poco saludable y un clima malsano estaban directamente relacionados con el cáncer<sup>1,5</sup>.

Uno de los personajes más influyentes en este periodo fue Maimónides (1135–1204). En sus obras escribiría que el tratamiento contra el cáncer implicaba la extirpación del tumor completo hasta alcanzar tejido sano, situación que se tornaría peligrosa en el caso que el tumor tuviese vasos sanguíneos grandes o si se encontrase próximo a órganos importantes<sup>4,6</sup>.

## Edad Media, Renacimiento e Ilustración

### Era pre-anestésica

Desde la época romana hasta principios del siglo XVI, los pensamientos con respecto a la enfermedad cancerosa apenas variaron. Durante los primeros siglos de la Edad Media, la medicina occidental atravesaría un periodo de decadencia practicándose una medicina centralizada en los monasterios. Tras la medicina monástica, el pensamiento oscurantista de la Edad Media haría que se rechazara el estudio de la cirugía, por considerarla una actividad no científica, impropia de la universidad, y un trabajo manual indigno de los médicos. A pesar de lo prejuicios populares se proseguiría con los estudios anatómicos, destacando en esta época Guillermo Saliceto (1201–1277) y su discípulo Lanfranco de Milán (1250–1315), a quien se le ha reconocido ser el primer autor que diferenció la

hipertrofia mamaria del cáncer de mama. En tanto Leonardo da Vinci (1452–1519) realizaría prácticas de disección y de autopsias sobre multitud de cadáveres; algunos de ellos fallecidos a consecuencia del cáncer (fig. 2)<sup>5-7</sup>.

Afortunadamente, la cirugía progresaría de modo apreciable durante el Renacimiento. En una primera etapa resurgiría el pensamiento hipocrático y galénico, decayendo definitivamente en el siglo XVI. En el año 1543 se publicaría el tratado de anatomía *De Humani Corporis Fabrica*, obra del anatomista belga Andrés Vesalio (1514–1564) que, considerado el padre de la anatomía moderna, demostró los múltiples errores de la antigua anatomía (fig. 3).



Figura 2 Leonardo da Vinci.



Figura 3 Andreae Vesalio.

Igualmente empezaría a desestructurarse la teoría galénica sobre el origen de los tumores, surgiendo entre otras la teoría que establecía el origen del cáncer a partir del fluido linfático. Así, Stahl (1660–1734) teorizaría que el cáncer era el resultado de la fermentación y degeneración de la linfa, haciendo que variase su densidad, acidez y alcalinidad<sup>4,7</sup>.

En España e Italia, las novedades quirúrgicas renacentistas penetrarían a través de las cátedras de anatomía y cirugía. Durante los siglos *xvi* y *xvii* se incrementarían las disecciones, aunque la enfermedad fuese definida por la clínica durante la vida del enfermo y no por las lesiones anatómicas. No obstante, paulatinamente se iría recurriendo a las autopsias para dilucidar diagnósticos difíciles, tal y como realizó Boerhaave (1668–1738) que publicaría 2 casos de una enfermedad que pudo relacionar con la existencia de un tumor mediastínico. El saber médico fue evolucionando hacia la concepción de la lesión anatómica como causa de enfermedad, como puede constatarse en la obra de Morgagni (1682–1771) *Sobre el asiento y las causas de las enfermedades a través de la investigación anatómica*, en la que describía tumores del esófago, del estómago, del recto, del páncreas, del hígado y del ovario. Sin embargo, sería Albertini (1662–1738) quien describiría la lesión anatómica como fundamento de toda la patología. Fue así como se empezaron a enraizar las bases científicas de la oncología<sup>5,8</sup>.

En el siglo *xviii* surgiría la figura del médico escocés John Hunter (1728–1793) (fig. 4). Propondría fundamentar la patología quirúrgica en la investigación biológica y en la experimental, aportando una concepción general de la práctica quirúrgica, de los principios fisiopatológicos y de los métodos terapéuticos aplicables a cada enfermedad. Considerado como fundador de la cirugía científica inculcaría la idea de que el cirujano, aparte de conocer la anatomía, debía saber la fisiología<sup>8,9</sup>.

En su labor investigadora se interesó por la fisiopatología de la enfermedad quirúrgica, así como por otras enfermedades como el shock quirúrgico, la coagulación sanguínea, la flebitis, la intususcepción, el trasplante de tejidos, las heridas, la inflamación arterial y los aneurismas. Su novedosa visión de la cirugía le permitiría postular que los tumores se podían operar solamente en determinadas circunstancias, compendiadas en el aforismo «siempre y cuando estos no hubiesen invadido los tejidos vecinos» (*There is no impropriety in removing*). Afirmación que le erige como uno de los pioneros de la cirugía oncológica, a pesar de compartir la teoría de Stahl sobre el crecimiento tumoral<sup>8,10</sup>.

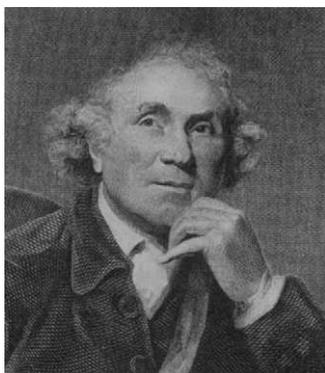


Figura 4 John Hunter.

Las opciones terapéuticas propuestas por John Hunter serían compartidas por Morgagni, de quien se piensa fue el primero en proponer la exéresis quirúrgica para el tratamiento del cáncer de recto. Pero no será hasta el año 1739 cuando se proceda a la primera resección de recto por Jean Faget, quien con intención de drenar un absceso isquiorrectal evidenciaría un cáncer de recto perforado. En el año 1776, Henry Pillore de Rouen realizaría la primera colostomía/cecostomía como medida derivativa, en un paciente que presentaba una lesión rectal estenosante. Es de reseñar que ninguno de los pacientes sobrevivieron a la cirugía<sup>11,12</sup>.

Finalmente, sería Jacques LisFranc, en el año 1826, quien llevó a cabo con éxito la primera excisión rectal como tratamiento de un cáncer no complicado de recto. Coetáneamente, sobre el año 1831, Maurin y Herbert Mayo también comunicarían la resección exitosa de sendos cánceres rectales. A pesar de estos supuestos éxitos, los resultados iniciales resultarían muy pobres, ya que la sepsis era una complicación muy común; los pacientes experimentaban un gran dolor y, frecuentemente, fallecían debido a la hemorragia o a la peritonitis secundaria a la resección perineal. En el año 1833, Reybard de Lyon llevaría a cabo la primera colectomía, en un paciente que presentaba un absceso en el cuadrante inferior izquierdo secundario a la perforación de un tumor de 6 cm de diámetro<sup>11–14</sup>.

La enfermedad cancerosa ganaba paulatinamente un tético protagonismo social, que obligaba al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, terapéuticos y preventivos. El desconocimiento existente con respecto a la transmisión de las enfermedades haría que, basado en la idea errónea del mecanismo contagioso del cáncer, se crease en Reims (Francia) el hospital de San Luis (*Hospital St. Louis*) en el año 1779, como primer centro hospitalario oncológico<sup>4</sup>.

En el año 1838, Matthias Jakob Schleiden propondría la idea de que la célula es la unidad biológica fundamental. Concepto que generaría la teoría celular del desarrollo embrionario, como aserto que modificaría el estudio microscópico de los tejidos enfermos y daría lugar a multitud de investigaciones que culminarían en los trabajos del patólogo Rudolf Virchow<sup>4</sup>.

Rudolf Virchow (1821–1902) reconocido como el padre de la anatomía patológica y cuya doctrina celular –la célula como asiento de la enfermedad– se considera la teoría fundamental de la ciencia médica moderna. Virchow enfatizaría que las enfermedades no surgen en los órganos o en los tejidos, sino de forma primaria en las células individuales, acuñando el concepto «*Omnis cellula e cellula*» (cada célula es derivada de otra célula); los hallazgos que pusiera de manifiesto Morgagni, los relacionaría Virchow a nivel microscópico. De modo que la aportación celular de Virchow, en el siglo *xix*, iniciaría la oncología científica con la utilización de la microscopía y el establecimiento de unos fundamentos científicos modernos para el estudio del cáncer<sup>4,15</sup>.

Sería Karl Thiersch (1822–1895), en el año 1865, quien demostrase que el cáncer metastatizaba por la diseminación de células malignas y no por el esparcimiento de un supuesto líquido cancerígeno, como opinaba Virchow. Steven Paget, en el año 1889, encontraría que los patrones de metástasis no se distribuían simplemente por azar, proponiendo que las células tumorales tendrían una afinidad específica por determinados órganos<sup>4</sup>.

### Era postanestésica y aséptica

Aunque la medicina progresaría de un modo importante, no ocurriría lo mismo en el contexto de la oncología que, manteniendo un enfoque hipocrático y galénico durante muchos siglos, persistiría en la idea de que el cáncer era una enfermedad incurable. Por ende, la cirugía se hallaba a niveles realmente rudimentarios, limitada tanto por el dolor que provocaba como por las múltiples complicaciones (hemorragias, infecciones...)<sup>7</sup>.

Pero en el siglo XIX se producirían 2 avances importantes en el tratamiento de la enfermedad neoplásica: En primer lugar, la introducción de la anestesia mediante la aplicación del cloroformo, del éter y del óxido nitroso. En segundo lugar, Joseph Lister propondría utilizar los principios de la asepsia en la cirugía, lo que implicaría –entre otras– la utilización sistemática de guantes quirúrgicos estériles. Lo que redundaría, favorablemente, en poder realizar unas cirugías más agresivas y en reducir el riesgo de las infecciones postoperatorias<sup>12</sup>.

Esta nueva situación haría que, a finales del siglo XIX, se incrementasen las intervenciones quirúrgicas (... laparotomías). Theodor Billroth intervendría a cuarenta y cinco pacientes entre los años 1860–1872, emulando las técnicas de LisFranc pero siguiendo las modificaciones de Aristide Verneuil, con lo que se conseguía un campo quirúrgico mejor y, subsecuentemente, la consecución de una mayor radicalidad. En el año 1874, Theodor Kocher introduciría la vía quirúrgica trans-sacra con resección coccígea, técnica que se perfeccionaría en las manos de Paul Kraske, a partir del año 1885. Vincent Czerny al no poder acceder idóneamente a un tumor rectal a nivel del sacro, modificaría la posición operatoria de su paciente finalizando la intervención por vía abdominal. Carl Gussenbauer realizaría, en el año 1879, la primera resección por vía abdominal de un cáncer de recto proximal con cierre concomitante del recto distal. Procedimiento operatorio que se perfeccionaría y potenciaría por el francés Henri Hartmann, al extremo que es una técnica quirúrgica empleada aún actualmente, en la cirugía de urgencias y en las intervenciones paliativas<sup>11,12,14</sup>.

A principios del siglo XX, los tumores rectales eran intervenidos por vía perineal, con unas cifras aceptables de mortalidad perioperatoria pero con unos índices de recidivas locales que alcanzaban cifras de hasta un 90%; tasas de recidiva que, lógicamente, serían motivo de preocupación en el transcurso de la época. Así, Miles en estudios necrópsicos en pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente, intuiría la necesidad de realizar unas cirugías más radicales. Idea intuitiva que le llevaría al autor, en el año 1906, a recurrir conjuntamente a las vías abdominal y perineal, lo que le permitió una mayor exéresis del sistema de drenaje linfático tumoral y, en consecuencia, una disminución significativa de las tasas de recurrencia local. A partir de estos conocimientos iniciales sobre la cirugía colorrectal, los avances técnicos fueron incluyendo modificaciones tan importantes como pudieran ser: La posibilidad de preservación de los esfínteres. La escisión mesorrectal total. La disección de los ganglios linfáticos laterales. La preservación nerviosa. Todo lo cual permitiría que la cirugía rectal progresara enormemente en los últimos cien años, debido al conocimiento tanto de la fisiopatología como de la historia natural de la enfermedad<sup>1,12,14</sup>.

Avances y descubrimientos que permitirían no solo un mejor entendimiento de la repercusión que el cáncer

provocaba en los pacientes, sino que también sentaría las bases para el desarrollo de la cirugía oncológica (... Todo lo que el cirujano extirpaba se podía analizar y asignarle un diagnóstico preciso, pero, además, el patólogo podía decir al cirujano si la intervención quirúrgica había erradicado completamente el tumor...).

### Edad Moderna. Siglo XX

En el siglo XX se conseguiría disminuir y erradicar la incidencia de muchas enfermedades infecciosas, basándose científicamente en descubrimientos acaecidos en tiempos ya pasados (En 1796, Edward Jenner [1749–1823] descubriría la primera vacuna para combatir la viruela. En 1842, Edwin Chadwick [1800–1890] publicaría las Leyes de Salud Pública [*The Sanitary Condition of the Labouring Population*] que eran un conjunto de medidas para la sanidad de las ciudades industriales...). Por el contrario, la incidencia del cáncer no remitiría sino que progresaría irremisiblemente, haciendo que esta enfermedad se considerase como un gran problema de salud pública; conceptualización persistente en la actualidad dado que aún se desconoce la patogénesis integral de la enfermedad<sup>6,16</sup>.

Acuciados por el desarrollo descontrolado e imparable de la enfermedad neoplásica, los epidemiólogos continuarían líneas investigadoras en la búsqueda de nuevos factores relacionados con el cáncer, así como en la descripción de supuestos factores protectores frente a la fenomenología cancerígena.

A finales del siglo XIX se llevaría a cabo un estudio estadístico que evaluaba los resultados obtenidos tras la cirugía rectal. Antes del año 1885, la tasa de mortalidad operatoria, entre 487 casos intervenidos, fue del 22%. Entre los años 1885–1892, se estimó una mortalidad del 20% en una muestra de 512 pacientes. Descensos paulatinos de las tasas de mortalidad que, en 1897, alcanzaría una cifra del 11,7% entre 259 casos intervenidos. Decrementos de la mortandad perioperatoria que, afortunadamente, se fueron complementando con unos resultados mejores a medio y largo plazo. Así Kronlein (1900) tras revisar 881 casos reportaría una mortalidad operatoria de 19,4% y una tasa de supervivencia a los 3 años del 14,8%. Propugnándose que la recurrencia era un factor pronóstico muy importante, como demostraría Vogel tras revisar un total de 1.500 pacientes intervenidos por 12 de los mejores cirujanos en época anterior al año 1900. En este estudio se incluyeron los resultados de cirujanos como Kocher, Billroth, Kraske, Czerny y Allingham, entre otros, obteniéndose una mortalidad operatoria global del 20,9% y una tasa de recurrencia del 80%. Con posterioridad (1906), la implantación de la cirugía rectal por vía abdominal conseguiría que la mortalidad postoperatoria disminuyera hasta el 6%, en tanto que la supervivencia ascendiera hasta el 65% a los 5 años<sup>1,11</sup>.

Desde una perspectiva oncológica, el descubrimiento fundamental del siglo XX fue el realizado por Francis Harry Compton Crick (1916–2004) y James Dewey Watson (1928) que propusieron, en el año 1953, la estructura química tridimensional del ácido desoxirribonucleico (ADN). Tras dilucidar cómo se traducía el código genético, los científicos fueron capaces de comprender el funcionalismo de los genes y cómo estos podían dañarse debido a mutaciones de sus

cadena arquitecturales. Mecanismo mutacional que, tal vez, podía esclarecer las complejas cuestiones implicadas en la carcinogénesis, ya que un ADN dañado bien podría conducir a un crecimiento celular de tipo canceroso<sup>16,17</sup>.

Alteración lesiva del ADN que podría producirse por la acción de agentes químicos, por las radiaciones o por los virus. Proceso investigador continuado del que deriva el descubrimiento ininterrumpido de nuevos elementos cancerígenos, además de explicaciones de cómo se genera la enfermedad y de informaciones vitales sobre los modos de prevenir el cáncer<sup>4</sup>.

Muchos de los carcinógenos provocan daños genéticos mutacionales que dan origen a grupos celulares anómalos (clones), que evolucionando hacia la generación de un mayor número de clones malignizados potenciarían que el cáncer progresase con mayores daños genéticos y con mutaciones más numerosas. En el transcurso de la década de los setenta se descubrirían la familia de los oncogenes y de los genes supresores de tumores. Las investigaciones iniciadas a partir de estos descubrimientos darían sus resultados iniciales en el año 1976, al describirse el primer oncogen *src* por parte de Harold E. Varmus y Michael Bishop. Una década más tarde, Stephen H. Friend conseguiría aislar el primer gen supresor *-Rb-* de tumores que, a su vez, sería uno de los primeros genes asociado a una forma de cáncer familiar<sup>17</sup>.

Diversos investigadores descubrirían que, en algunas ocasiones, los genes defectuosos eran hereditarios: El patólogo americano Aldred Scott Warthin (1866–1931) imaginaría, en 1913, el vínculo hereditario en el cáncer colorrectal al predecir su muerte por este tipo de cáncer ya que muchos de los miembros de su familia habían fallecido por esta enfermedad. Pero transcurriría más de medio siglo (año 1966) hasta que Henry Lynch (1928), ampliando las investigaciones de Warthin, describiese el síndrome de Lynch -I y II- como una forma hereditaria de cáncer del aparato digestivo (cáncer hereditario colorrectal no asociado a poliposis del intestino grueso)<sup>16</sup>.

A la vez que se investigaba sobre el origen del cáncer, paralelamente se irían desarrollando y proponiendo nuevos métodos de diagnóstico y de tratamiento. Así, David Gregor elaboraría, en el año 1967, la prueba de la sangre oculta en heces para la detección de los cánceres de colon y recto. La primera colonoscopia fue realizada con éxito, en el año 1969, por William Wolff. La tomografía computarizada se desarrollaría en el año 1972 por Godfrey Hounsfield. En el año 1973 aparecería la resonancia magnética nuclear, ideada por Paul Lauterbur y Peter Mansfield. La tomografía por emisión de positrones, en el año 1974, a cargo de Michael Phelps y Ed Hoffman. En tanto que terapéuticamente sería Tage Anton Ultimus Sjogren, en el año 1899, el primero en tratar exitosamente el cáncer con rayos X. En 1939, Charles Brendon Huggins descubriría que las hormonas eran necesarias para el crecimiento de ciertos tipos tumorales, estableciendo así la base para la terapia hormonal. Sería Louis Goodman, en el año 1946, quien emplease por primera vez los agentes quimioterápicos para el tratamiento del cáncer, recurriendo a las mostazas nitrogenadas frente a la enfermedad de Hodgkin, el linfoma y las leucemias<sup>18</sup>.

La amplitud y la profundidad de los avances científicos en el estudio de la fisiopatología del cáncer, en los métodos diagnósticos y en los procedimientos terapéuticos conducirían,

lógicamente, a la creación de nuevas instituciones hospitalarias de índole exclusivamente oncológica. Centros clínicos con una concepción y unos planteamientos completamente diferentes a los imperantes en el siglo XVIII cuando se fundara el hospital de Reims (1779). Así surgiría a principios de la década de los ochenta el *Cancer Treatment Centers of America* (CTCA), fundado por Richard J Stephenson tras el fallecimiento de su madre a consecuencia de una enfermedad neoplásica.

## Conclusiones

El incremento de la incidencia del cáncer colorrectal en el devenir de los tiempos, obligó a un rápido desarrollo de la cirugía a partir del siglo XVIII, pero fue a partir de la introducción de la anestesia y de las medidas antisépticas en el siglo XIX cuando surgió el auge de la cirugía oncológica. La evolución de la cirugía, en la que se pensaba que pocas o ninguna nueva técnica podría aparecer, ha demostrado que aún quedan nuevas posibilidades quirúrgicas, por lo que la cirugía no debe conformarse con las opciones terapéuticas actuales, sino que al igual que se evoluciona en el ámbito molecular y farmacológico, se debe también progresar en el estudio e investigación de nuevas técnicas quirúrgicas. Todo ello permitirá que se continúe haciendo historia en el ámbito del cáncer colorrectal, en contra del arcaico pensamiento en el que se consideraba a las neoplasias como una enfermedad incurable.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Mulcahy HE, Hyland J, O'Donoghue DP. From dinosaurs to DNA: a history of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:210–5.
- Álvarez de la Cadena Sandoval C. Ética odontológica, Segunda edición. México: Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México; 1998.
- González Fisher RF, Flores Shaw PL. El papiro quirúrgico de Edwin Smith. *An Med (Mex).* 2005;50:43–8.
- Sánchez González MA. Historia, teoría y método de la medicina: introducción al pensamiento médico, Primera edición. Barcelona: Editorial Masson; 1998.
- Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease: From the Greeks to 1900. *Oncol Nurs Forum.* 1985;12:67–71.
- Lain Entralgo P. Historia Universal de la Medicina (CD-Rom). Barcelona: Editorial Masson; 1998.
- Diamandopoulos GT. Cancer: An historical perspective. *Anti-cancer Res.* 1996;16:1595–602.
- Lain Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Editorial Masson; 1978.
- Tan SY, Yeow ME. John Hunter (1728–1793): founder of scientific surgery. *Singapore Med J.* 2004;45:196–8.
- Androustos G, Magiorkinis E, Diamantis A. John Hunter (1728–1793): father of modern urology. *Balkan Military Medical Review.* 2008;11:52–5.
- Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Rectal cancer surgery: A brief history. *Surg Oncol.* 2010 «En prensa».
- Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:456–63.

13. Cotlar AM. Historical landmarks in operations on the colon—surgeons courageous. *Curr Surg*. 2002;59:91–5.
14. Corman ML. Contributions of eighteenth and nineteenth century French medicine to colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6 Suppl):S1–29.
15. Hajdu SI. A note from history: Rudolph Virchow, pathologist, armed revolutionist, politician, and anthropologist. *Ann Clin Lab Sci*. 2005;35:203–5.
16. Kardinal C, Yarbrow J. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol*. 1979;6:396–408.
17. Gómez P, Rosado A. Historia de la investigación del cáncer. *Arch Invest Med (Mex)*. 1981;12:361–75.
18. Ky AJ, Sung MW, Milsom JW. Research in colon and rectal cancer, with an emphasis on surgical progress. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1369–80.