

Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska¹, Anna Balcerska¹,
Ewa Iżycka-Świeszewska²

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
²Zakład Patomorfologii
Akademii Medycznej
w Gdańsku

Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono historię odkryć dotyczących onkologii, w tym także onkologii dziecięcej, początki i rozwój metod terapeutycznych stosowanych w onkologii od chirurgicznego leczenia nowotworów, przez promieniolecznictwo i odkrycie pierwszych cytostatyków. Omówiono początki kompleksowego leczenia nowotworów dziecięcych, które doprowadziły do dynamicznego postępu w leczeniu tych chorób, aż do osiągniętej obecnie wyleczalności chorób nowotworowych u ponad 70% pacjentów w wieku rozwojowym z tym rozpoznaniem. Zwrócono uwagę na możliwe zwiększenie intensywności leczenia dzięki stosowanym przeszczepom komórek krwiotwórczych oraz udoskonaleniu terapii wspomagającej. Omówiono też aktualnie wprowadzane nowe metody leczenia w hematologii dziecięcej, które skierowane są wybiórczo na hamowanie rozwoju nowotworu i mogą stanowić cenne uzupełnienie dotychczasowych metod terapii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 1, 64–70

słowa kluczowe: nowotwory dziecięce, historia onkologii

POCZĄTKI ROZPOZNAWANIA I LECZENIA NOWOTWORÓW

Wyniki badań archeologicznych wskazują, że choroby nowotworowe towarzyszą człowiekowi od początku istnienia naszego gatunku. Ślady ich obecności zostały odkryte między innymi w kościach antropoidów oraz egipskich mumii, również bardzo młodych osób. Ojciec medycyny — Hipokrates z Kos (460–377 p.n.e.) — jako pierwszy używał nazwy *karkinos*, co oznacza „skorupiak” w opisach guzów nowotworowych, a już w okresie starożytności Aulus Cornelius Celsus używał łacińskiego słowa *carcinoma*

dla określenia nowotworu, które to słowo przetrwało i jest używane w wielu współczesnych językach. Współczesne znaczenie tego słowa odnosi się do nowotworów wywodzących się z tkanki nabłonkowej, co ustalił w 1865 roku niemiecki chirurg Karl Thiersch (1822–1895) wraz z niemieckim patologiem Heinrichem Wilhelmem von Waldeyer-Hartzem (1836–1921). Hipokrates, oprócz szczegółowego opisu różnych nowotworów, podejmował również próby ich leczenia, stosując arsenik i czosnek. W starożytnej Grecji używano słowa *onkos*, co oznacza guz, dla nazwania guzów nowotworowych i stąd

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska
Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii AMG
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349–28–80
faks: (058) 349–28–63
e-mail: edrozd@wp.pl

Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1897–3590

utworzona została nazwa onkologii dla określenia specjalności w medycynie zajmującej się nowotworami [1, 2].

Do XIX wieku medycyna nie oferowała pacjentom żadnych metod skutecznego leczenia bądź hamowania rozwoju choroby nowotworowej i takie rozpoznanie było wyrokiem śmierci dla chorego. Nie prowadzono też żadnych statystyk dotyczących częstości zachorowań na nowotwory u dzieci.

ROZWÓJ WIEDZY O NOWOTWORACH I POCZĄTKI TERAPII ONKOLOGICZNEJ

Zarówno postęp w onkologii, jak i w innych dyscyplinach medycznych stał się możliwy dzięki rozwojowi nauk podstawowych, takich jak biologia, fizyka i chemia, a następnie biochemia. Znaczne przyspieszenie rozwoju tych nauk nastąpiło w XIX wieku. Pozwoliło to na rozwój metod badawczych, dzięki którym możliwe stało się poznanie patofizjologii i patomechanizmu powstawania wielu chorób. Nowe techniki badawcze umożliwiły także postęp w diagnostyce medycznej. W tym czasie medycyna kliniczna została podzielona na liczne dyscypliny specjalistyczne. Decydujące znaczenie dla rozwoju onkologii miało powstanie i rozwój takich specjalności, jak: chirurgia, radioterapia, patomorfologia, farmakologia oraz immunologia kliniczna.

Historia anatomii patologicznej w kontekście onkologii sięga czasów starożytnych, kiedy podczas tak zwanych anatomicznych sekcji zwłok znajdowano przypadkowo guzy nowotworowe. Dopiero w XVIII wieku zaczęto sekcjonować zmarłych w celu poszukiwania przyczyny śmierci i rodzaju choroby. Sekcje dzieci dotyczyły najczęściej przypadków wad wrodzonych. Wprowadzenie technik mikroskopowych do diagnostyki anatomicznej w połowie XIX wieku pozwoliło na dynamiczny rozwój opisów i klasyfikacji nowotworów, opierając się na korelacjach patologiczno-klinicznych. Szczególnie zasługi w tej dziedzinie miał prof. Rudolf

Virchow z Berlina [2, 3]. Ważnym krokiem w kierunku rozumienia powstawania nowotworów była publikacja niemieckiego patologa **Waldeyera** w 1867 roku pt.: „Powstawanie raków”. Opisany przez niego patomechanizm rozwoju chorób nowotworowych był zbliżony do aktualnie rozumianego. Według Waldeyera „komórki rakowe rozwijają się z normalnych komórek, nadmiernie wzrastają i rozmnażają się przez podział komórkowy. Miejscowe rozprzestrzenianie ma zachodzić wyłącznie przez rozrost naciekaający otaczające tkanki. Rozsiew przerzutów dokonuje się drogami krwionośnymi, limfatycznymi lub poprzez inne płyny ciała” [4]. W XX wieku nastąpił burzliwy rozwój patomorfologii, z diagnostyką biopsyjną i śródoperacyjną, z kolejnymi klasyfikacjami nowotworów i określaniem kryteriów diagnostycznych. Obecnie badanie patomorfologiczne stanowi podstawę do rozpoznania i potwierdzenia choroby nowotworowej, metodami histopatologicznymi lub cytologicznymi [5].

Pierwszą stosowaną metodą leczenia chorób nowotworowych w czasach nowożytnych była chirurgia. Skuteczne leczenie nowotworu po raz pierwszy opisał w 1809 roku Ephraim Mc Dowell, który usunął u kobiety guz jajnika ważący około 10 kg i pacjentka żyła jeszcze 31 lat po zabiegu. Ten wielki chirurg jest uznawany za prekursora chirurgii onkologicznej [6]. Dalszy rozwój chirurgicznego leczenia nowotworów stał się możliwy dzięki rozwojowi anestezjologii i chirurgii na przełomie XIX i XX wieku. Od początku XX wieku podejmowane liczne próby usuwania guzów nowotworowych najczęściej kończyły się niepomyślnie szybkim rozsiewem komórek nowotworowych i progresją choroby [7].

Koniec XIX wieku przyniósł wiele odkryć z zakresu fizyki, między innymi odkrycie promieniowania X przez Wilhelma Conrada Röntgena w 1895 roku. Szybko zauważono, że promieniowanie jonizujące



**Współczesne znaczenie
słowa *carcinoma*
odnosi się do
nowotworów
wywodzących się z tkanki
nabłonkowej**



**Skuteczne leczenie
nowotworu po raz
pierwszy opisał
w 1809 roku Ephraim
Mc Dowell. Ten wielki
chirurg jest uznawany
za prekursora chirurgii
onkologicznej**

w znacznym stopniu niszczy tkankę nowotworową. Na podstawie tych obserwacji już po 4 latach od odkrycia promieniowania po raz pierwszy opisano wyleczenie raka podstawnokomórkowego skóry na koniuszku nosa u pacjentki po zastosowaniu radioterapii, a w 1902 roku doniesiono o poprawie parametrów krwi obwodowej u dorosłego chorego na białaczkę. W 1905 roku po raz pierwszy skutecznie wyleczono radem raka macicy [8–10]. Te pomyślne wyniki były początkiem rozwoju powszechnie obecnie stosowanej radioterapii. Już w początkach XX wieku w piśmiennictwie odnotowano także pierwsze sukcesy w leczeniu typowych nowotworów wieku dziecięcego — guzów Wilmisa — przez zastosowanie skojarzonego leczenia: chirurgicznego (usunięcie nowotworu wraz z nerką) i następnie naświetlań łoży po usuniętym nowotworze [11]. Dalszy rozwój fizyki pozwolił na stosowanie coraz bardziej precyzyjnych metod radioterapii ze ścisłym określeniem dawki promieniowania i pól naświetlań ograniczonych do zmian nowotworowych. Wprowadzono też nowe, skuteczniejsze źródła promieniowania, jak betatron, czyli przyspieszacz elektronów czy też izotop kobaltu do leczenia nowotworów metodą radioterapii (tzw. naświetlań) [12].

Przełomowym etapem w postępie radioterapii było w połowie XX wieku wprowadzenie tak zwanej radioterapii systemowej z zastosowaniem izotopów promieniotwórczych podawanych dożylnie, a następnie wychwytywanych i gromadzonych wybiórczo w tkankach nowotworowych. Po raz pierwszy izotopy zostały zastosowane przez Curo Winklera z Aachen. Zastosował on z pomyślnym efektem jod radioaktywny w leczeniu nowotworów złośliwych tarczycy. Ta metoda terapii nadal jest stosowana i rozwija się przez poszerzanie asortymentu stosowanych izotopów w różnych nowotworach, jak na przykład izotopy strontu stosowane w przerzutach nowotworów do kości. Leczenie izotopami znalazło także

swoje miejsce w onkologii dziecięcej. Izotopy kobaltu, irydu czy jodu są stosowane w nowotworze gałki ocznej — siatkówczaku — jako forma brachyterapii, czyli podawania śródkankowego izotopu [13, 14]. W przypadku dziecięcego nowotworu — zwojaka zarodkowego współczulnego (*neuroblastoma*) — jedną z metod leczenia od 1981 roku jest dożylna terapia metajodobenzoguanidyną (MIBG) skoniugowaną z promieniotwórczym izotopem jodu. Metajodobenzoguanidyna jest związkem chemicznym wybiórczo wychwytywanym przez komórki tego nowotworu [15].

Burzliwy rozwój farmakologii dał podstawę do odkrycia pierwszych cytostatyków. Historia chemioterapii rozpoczyna się od 1947 roku kiedy Sidney Farber w Bostonie po raz pierwszy zastosował metotreksat u dziecka chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną i osiągnął całkowitą remisję tej choroby [16]. Było to tak niezwykle i przełomowe wydarzenie, że rok ten został nazwany rokiem cudu (*annus mirabilis*). Niestety osiągnięta remisja trwała niedługo. Rok wcześniej (w 1946 r.) po raz pierwszy zastosowano nitrogranulogen u chorego z rozpoznaniem chłoniaka ziarniczego. Spektakularne efekty zastosowania tych pierwszych cytostatyków zapoczątkowały intensywne badania i odkrycia kolejnych leków cytostatycznych w latach 50. i 60. ubiegłego stulecia. W latach 50. były to pochodne alkaloidów *Vinca rosea*, takie jak winkrystyna, winblastyna, cytostatyki alkilujące jak endoksan czy pochodne podofiliny jak etopozyd. W latach 60. odkryto grupę taksanów, pochodne platyny i antracykliny. Pierwsze próby leczenia cytostatykami były oparte na monoterapii, lecz wkrótce przekonano się, że osiągnięte dobre efekty terapeutyczne są krótkotrwałe. Dlatego już na początku lat 50. podjęto próby łączenia cytostatyków. W 1956 roku pojawiły się pierwsze doniesienia o wydłużeniu okresu przeżycia do ponad 5 lat pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych 3 lekami: metotreksatem, 6-merkapp-



Przełomowym etapem w postępie radioterapii było w połowie XX wieku wprowadzenie tak zwanej radioterapii systemowej z zastosowaniem izotopów promieniotwórczych podawanych dożylnie

topuryną i kortyzonem [17]. Brak doświadczeń w prowadzeniu terapii cytostatykami powodował, że taką terapię prowadzono bardzo długo, nawet do 5 lat. Oczywiście wiązało się to z zagrożeniem wieloma późnymi powikłaniami leczenia, ale w latach 60. w piśmiennictwie pojawiły się już pierwsze opisy chorych wyleczonych z nowotworu [17].

Z czasem chemioterapia nowotworów była doskonała. Nastąpiła era chemioterapii wielolekowej. W schematach chemioterapii wielolekowej stosowano cytostatyki o różnych punktach uchwytu i różnej narządowo-swoistej toksyczności. Występowała stopniowa tendencja do skracania czasu trwania terapii [18].

Rozwój immunologii i odkrycie udziału układu immunologicznego w rozpoznawaniu i walce z powstającymi komórkami nowotworowymi spowodowały wprowadzenie immunoterapii do leczenia onkologicznego [19]. W 1986 roku po raz pierwszy w Stanach Zjednoczonych zezwolono na lecznicze zastosowanie przeciwciał monoklonalnych rozpoznających antygeny komórek nowotworowych. Był to początek stosowania immunoterapii biernej w onkologii, która obecnie rozwija się dynamicznie poprzez wprowadzanie w praktyce klinicznej coraz szerszego wachlarza swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek nowotworowych [20].

Milowym krokiem w rozwoju terapii przeciwnowotworowej stały się też transplantacje szpiku, a następnie transplantacje komórek krwiotwórczych, możliwe dzięki poznaniu układu zgodności tkankowej i stworzeniu systemu doboru dawców zgodnych antygenowo. Wprawdzie serologiczne metody badania układu HLA (*human leucocyte antigen*) zostały opracowane już w 1958 roku przez Dausetta i van Rooda, lecz udoskonalone metody molekularne wprowadzono dopiero w 1990 roku przez Mickelsona i wsp. [21, 22]. Pierwsze allotransplantacje przeprowadzono już w latach 60. u cho-

rych z wrodzonymi niedoborami immunologicznymi lub aplazją szpiku [23]. Dopiero na przełomie lat 70. i 80. udowodniono skuteczność leczenia chemioterapią o dużej dawce z przeszczepem od dawcy zgodnego w HLA, co spowodowało zainteresowanie tą metodą w terapii onkologicznej i szybki rozwój wielu ośrodków transplantacji na świecie. W 1988 roku założono pierwszy rejestr potencjalnych dawców szpiku kostnego w Stanach Zjednoczonych. W Polsce od lat 80. do 2000 roku powstało 14 ośrodków przeszczepowych. Część z nich należy do ośrodków onkologii dziecięcej i wykonuje transplantacje u dzieci [23]. Niewątpliwie do rozwoju tej formy terapii przyczyniła się współpraca międzynarodowa i utworzenie współpracujących ze sobą banków szpiku.

Już pierwsze doświadczenia z chemioterapią i radioterapią stosowaną w nowotworach dziecięcych pozwoliły spostrzec, że w tej grupie wiekowej większość nowotworów jest wysoce wrażliwa na obie stosowane metody. Dało to podstawę do dynamicznego rozwoju nowej specjalności, jaką jest onkologia dziecięca. Zainteresowanie możliwościami leczenia nowotworów dziecięcych stymulowało do szybkiego usystematyzowania wiedzy o zakresie tego problemu i gromadzenia danych dotyczących wyników podejmowanych prób terapii. Dało to podstawę do opracowania wspólnych strategii i protokołów leczenia, które przez lata były doskonałe i prowadziły do stopniowej poprawy wyników terapii.

W przypadku nowotworów wieku dziecięcego, które należą do rzadkich chorób zaistniała konieczność współpracy wielu ośrodków celem wnikliwej oceny osiągniętych wyników terapii opartych na wspólnych doświadczeniach. Od lat 60. zaczęły powstawać zarówno na terenie Stanów Zjednoczonych, jak i w Europie grupy wieloośrodkowe, które początkowo skoncentrowały swoje badania na najczęściej rozpoznawanych nowotworach wieku dziecięcego i skutkach



Już pierwsze doświadczenia z chemioterapią i radioterapią stosowaną w nowotworach dziecięcych pozwoliły spostrzec, że w tej grupie wiekowej większość nowotworów jest wysoce wrażliwa na obie stosowane metody



Zwiększenie intensywności chemioterapii było możliwe dzięki wprowadzeniu i udoskonaleniu leków wspomagających, które chronią tkanki zdrowe lub skutecznie leczą powikłania terapii onkologicznej



Rozwój transplantacji szpiku kostnego i komórek macierzystych szpiku pozwala na stosowanie chemioterapii o dużych dawkach

ubocznych prowadzonej terapii. Na podstawie dokonywanych analiz stopniowo opracowano protokoły diagnostyczno-terapeutyczne dla większości nowotworów dziecięcych. Jedną z najwcześniej pracujących grup w Stanach Zjednoczonych była grupa Memphis, która wprowadziła pierwsze protokoły kompleksowego leczenia białaczek u dzieci. Protokoły te, rozpowszechnione w wielu krajach na świecie, były następnie doskonałe i skutkowały stałą poprawą wyników leczenia tej najczęściej rozpoznawanej choroby nowotworowej u dzieci. Kolejne grupy onkologów opracowywały protokoły leczenia innych nowotworów dziecięcych jak na przykład *National Wilms Study Group* (NWTs) — protokoły leczenia nerczaka zarodkowego (guza Wilmsa) lub *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study* — guzów tkanek miękkich. Analogicznie w Europie powstawały: niemiecka grupa BFM, która wprowadziła w latach 70. pierwsze protokoły leczenia białaczek i chłoniaków, francuska grupa SFOP, która opracowała pierwsze protokoły leczenia guza Wilmsa i grupa niemiecka CWS pracująca nad protokołami leczenia mięsaków tkanek miękkich. Swoje doświadczenia i wyniki leczenia grupy te przedstawiają na dorocznych zjazdach międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, które zostało założone w 1961 roku [24]. Onkologia dziecięca w Polsce nie pozostawała w tyle. Już w 1972 roku powstała Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, która nawiązała ścisłą współpracę z wiodącymi ośrodkami europejskimi i prowadziła od początku leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi protokołami terapeutycznymi, osiągając wyniki porównywalne z danymi światowymi. W 1976 roku powstała pierwsza Klinika Onkologii Dziecięcej w Warszawie, a w 1999 roku Polskie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej i niemal jednocześnie została utworzona specjalność onkologia i hematologia dziecięca [25].

STANDARDY WSPÓŁCZESNEJ TERAPII NOWOTWORÓW DZIECIĘCYCH

Wraz z rozwojem kolejnych metod terapii chorób nowotworowych dostrzeżono pozytywny efekt leczenia skojarzonego z wykorzystaniem różnych poznanych metod walki z chorobą nowotworową. **W leczeniu kompleksowym początkowo stosowano chemioterapię wielolekową i radioterapię w chorobach rozrostowych oraz chemioterapię, radioterapię i leczenie operacyjne w nowotworach litych.** Te metody referencyjne są obecnie wzbogacane o nowe metody terapeutyczne, choć nadal podstawą leczenia pozostaje **chemioterapia**. W dążeniu do osiągnięcia coraz lepszych wyników wprowadza się nowe cytostatyki, w nowych kombinacjach wielolekowych. Terapia ta jest intensyfikowana przez stosowanie większych dawek leków podawanych w coraz krótszym przedziale czasowym. Zwiększenie intensywności chemioterapii było możliwe dzięki wprowadzeniu i udoskonaleniu leków wspomagających, które chronią tkanki zdrowe lub skutecznie leczą powikłania terapii onkologicznej. Niemniej wydaje się, że osiągnięto już pułap intensywności chemioterapii, ze względu na toksyczność w stosunku do zdrowych tkanek. Pewne nadzieje wiąże się z pojawieniem się nowych generacji cytostatyków, o mniejszej toksyczności [19]. **Rozwój transplantacji szpiku kostnego i komórek macierzystych szpiku** pozwala na stosowanie chemioterapii o dużych dawkach.

Ogromny postęp dokonał się także w **radioterapii**. Udoskonalono metody frakcjonowania, możliwe jest precyzyjne wyznaczenie wielkości napromienianego pola. Postęp techniczny pozwolił na wprowadzenie nowoczesnych aparatów megawoltowych, jak aparaty kobaltowe i akceleratory liniowe. Rozszerzył się zakres stosowanych metod napromieniania i obecnie — oprócz teleradioterapii, czyli napromieniania z pól zewnętrznych — stosuje się w niektórych sytuacjach brachyterapię polegającą na

umieszczeniu źródła promieniowania w obrębie tkanki nowotworowej, w jamach ciała lub podawanie systemowe izotopów promieniotwórczych [12].

Postęp w chirurgii sprawił, że zabiegi onkologiczne stały się mniej inwazyjne. Ograniczono do niezbędnego minimum zabiegi okaleczające, a rozwój plastyki chirurgicznej poprawił jakość życia pacjentów nie tylko w czasie aktywnego leczenia, lecz i po zakończonej terapii [26].

Wprowadzenie w latach 80. XX wieku do diagnostyki histopatologicznej metod immunohistochemicznych umożliwiło rozbudowanie, modyfikacje i wyłonienie nowych jednostek w klasyfikacjach nowotworów dziecięcych. Znalazło to potwierdzenie w korelacjach patologiczno-klinicznych, wskazujących na odrębności biologiczne podtypów histologicznych i nowotworów. Możliwość oznaczania markerów proliferacji, apoptozy, ekspresji białek — między innymi onkogennych w wycinkach z guza — sprawia, że obecnie onkolog otrzymuje obok rozpoznania informacji o czynnikach prognostycznych, a czasem predykcyjnych danego nowotworu. Zarówno te informacje, jak i **rozwój badań molekularnych pozwolił na wyjaśnienie wielu patomechanizmów rozwoju chorób nowotworowych i stworzył podstawy dla tak zwanej terapii celowanej, w której hamowane są główne mechanizmy rozwoju tych chorób.** Wiele z tych leków stosowanych jest już w praktyce klinicznej, jak na przykład leki ha-

mujące rozwój naczyń w nowotworze (np. Avastin), inhibitory szlaków sygnalizacyjnych (np. Imatinib), leki stymulujące apoptozę, leki przeciwdziałające zjawisku chemiooporności i inne. Wprowadzenie leków celowanych ogranicza ich działanie wybiórczo do tkanki nowotworowej [27].

Coraz częściej w terapii onkologicznej stosuje się **przeciwciała monoklonalne**, na przykład przeciwciało przeciwko antygenowi błonowemu CD20 limfocytów B w białaczkach B komórkowych, trastuzumab p/w receptorowi HER-2/neu w nowotworach sutka czy przeciwciało anty GD-2 w zwojaku zarodkowym współczulnym [20].

W fazę badań klinicznych weszły **szczepionki** przeciwko różnym nowotworom. Ich celem jest wywołanie odpowiedzi przeciw komórkom nowotworowym przez mobilizację układu immunologicznego chorego. Taka mobilizacja jest możliwa przez dostarczenie antygenów nowotworowych z sygnałem wzmacniającym [19].

W ostatnich kilkunastu latach prężnie rozwija się **psychoonkologia**, której znaczenie w leczeniu pacjentów onkologicznych ciągle jeszcze nie jest w pełni ocenione.

Współcześnie postęp w onkologii dziecięcej spowodował, że można wyleczyć ponad 70% pacjentów. Obecnym celem leczenia choroby nowotworowej u dzieci jest nie tylko dalsza poprawa wyników, lecz także minimalizacja skutków ubocznych leczenia i poprawa jakości życia pacjentów wyleczonych.



Coraz częściej w terapii onkologicznej stosuje się przeciwciała monoklonalne

PIŚMIENNICTWO

1. Samuel J. Introduction. W: Samuel J. (red.). Essentials of clinical oncology. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2007; 1–2.
2. Brzeziński T. (red.). Historia medycyny. PZWL, Warszawa 1988; 57.
3. Dhom G. Geschichte der Histopathologie. Pathologie 2000; 21 (4): 285–291.
4. Winkelmann A. Wilhelm von Waldeyer-Harz (1836–1921): an anatomist who left his mark. Clin. Anat. 2007; 20: 231–234.
5. Triche J.T. Pathology and molecular diagnosis of pediatric malignancies W: Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 141–186.

6. Edwards J.M. Zasady chirurgii onkologicznej. W: Pawłęga J. (red.). Podręcznik onkologii klinicznej. Przegląd Lekarski, Kraków 2001; 223–239.
7. Luboiński G. Podstawy leczenia chirurgicznego nowotworów. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001; 274–284.
8. Meder J. Radioterapia nowotworów złośliwych. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001; 285–311.
9. Kun L.E. General principles of radiation therapy. W: Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Lippincot-Raven, Philadelphia 1997; 323–342.
10. Silverstone S.M. Robert Abbe: founder of radium therapy in America. Bull. N. Y. Acad. Med. 1956; 32: 157–172.
11. Sawicz-Birkowska K. Nowotwory nerek. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 375–393.
12. Skowrońska-Gardas A. Radioterapia w leczeniu nowotworów u dzieci. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 149–160.
13. Lanzkowsky P. Retinoblastoma. W: Lanzkowsky P. (red.). Manual of pediatric hematology and oncology. Academic Press, San Diego 1999; 599–616.
14. Donaldson S.S., Egbert P.R., Newsham I. Cavenee WK. Retinoblastoma. W: Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Lippincot-Raven, Philadelphia 1997; 699–716.
15. Voute P.A. Radionuclide therapy of neuroblastoma: ¹³¹I-Meta-jodobenzylguanidine (MIBG). W: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y., Voute P.A. (red.). Neuroblastoma. Elsevier, Amsterdam 2000; 471–477.
16. D'Angio J.G. Dr Sidney Farber. Cancer 1975; 35: 863–865.
17. Armata J. Drogi prowadzące do zwiększenia wyleczalności chorych na białaczkę. W: Radwańska U. (red.). Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław 1998; 1–16.
18. Perek D. Podstawy chemioterapii. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 118–131.
19. Pawlicki M., Wiczyńska B. Nowe leki w onkologii. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001; 111–132.
20. Chybicka A., Kałwak K. Immunoterapia i stosowanie biologicznych modyfikatorów odpowiedzi. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 985–992.
21. Dausett J. Iso-leuco-anticorps. Acta Haematol. 1958; 20: 156–166.
22. Mickelson E., Petersdorf E.W. Histocompatibility. W: Thomas E.D., Blume K.G., Forman S. (red.). Hematopoietic cell transplantation. Blackwell Science, Boston 1999; 28–37.
23. Hołowiecki J. Transplantacja szpiku i komórek krwiotwórczych. Współcz. Onkol. 2000; 4: 195–202.
24. Pearson H.A. History of pediatric hematology oncology. Pediatr. Res. 2002; 52: 979–992.
25. Kowalczyk J.R. Historia onkologii dziecięcej w Polsce w latach 1996–2006. Med. Wieku Rozw. 2006; 3 (supl. 1): 29–33.
26. Sawicz-Birkowska K., Apoznański W. Udział chirurgii w rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów u dzieci. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). Onkologia i hematologia dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 142–148.
27. Schwartz G.K., Manish A.S. Kierunek — cykl komórkowy: nowe podejście do leczenia nowotworów. J. Clin. Onco. 2005; 23: 212–225.