
UVOD V BIOLOGIJO IN PATOLOGIJU RAKA

Albert Peter Fras

UVOD

Rak je ozdravljiv. Bolezen, katere prizvok je bila smrt, je z napredkom znanosti vendarle izgubila ta svoj grozeči prizvok. Novosti v diagnostiki in različnih načinih zdravljenja, novosti v osnovnih, bioloških raziskavah, so privedle do določenega napredka. Klinična opažanja, klasifikacija in teorije o nastanku raka imajo svoje korenine v davni medicinski raziskovanju. Prava onkologija, veda o tumorjih, se je res začela razvijati z izpopolnjeno mikroskopsko tehnologijo in barvnimi tehnikami. Njen razvoj pa se sedaj dopolnjuje z znanji fizikalne in kemične kancerogeneze, molekularne biologije, patogeneze metastatskega procesa, kromosomskih nenormalnosti ter imunološkega odziva organizma.

Da je to res, kažejo številne analize preživetja rakavih bolnikov. Odstotek petletnega preživetja se od desetletja do desetletja večja. V šestdesetih letih tega stoletja je bilo petletno preživetje za 15 do 20 najpogostejših lokacij raka 39%, v sedemdesetih letih 43%, v osemdesetih letih 50% (1).

RAST IN DIFERENCIACIJA CELIC

Rast je proces, ki se kaže s povečevanjem mase tkiva ter njegovim zorenjem in se prične z oploditvijo in traja vse do zrelega organizma. Pri normalni kontroli rasti se različni deli telesa pravilno razvijajo, dosežejo primerno velikost, določeno funkcijo ter ustrezen odnos drug do drugega. Še več, razvijajo se mehanizmi, ki omogočajo tudi zamenjavo, če je potrebno, ali pa popravilo tkiva. Vse to je posledica kontrolnih mehanizmov, ki časovno in tudi količinsko odredajo stopnjo celične proliferacije, odnos celice do celice ter organizacijo, s tem pa tudi diferenciacijo.

Diferenciacija je proces, ki določa posameznim celicam specializirano funkcijo; to se kaže tudi v mikroskopski sliki posameznih celic. Proces je običajno enosmeren, sledi relativna ali popolna izguba zmožnosti nadaljevanja procesa, ko je ta dosegel določeno stopnjo.

Prav v rasti pa se izražajo določene nepravilnosti. To so hipertrofija, hiperplazija, metaplazija ter neoplazija (nova rast) (2).

Hipertrofija je povečanje velikosti organa in je posledica povečanja celic, ki ga sestavljajo (na primer povečanje levega srčnega prekata pri povečani fizični aktivnosti ali kot posledica obremenitve zaradi zvišanega krvnega tlaka).

Hiperplazija je povečanje velikosti tkiva ali organa zaradi povečanega števila celic, ki ga sestavljajo (na primer povečanje nadledvične žleze pri povečanem izločanju adrenokortikotropnega hormona, ki stimulira rast celic. Proces je reverzibilen, kar pomeni, da po zmanjšanju stimulacije s tem hormonom določeno število celic propade).

Metaplazija je sprememba enega tipa tkiva v drugega. Značilen primer je sprememba bronhialne sluznice pod vplivom kajenja, ko se spremeni običajni respiratorni epitelij v ploščati epitelij, s tem pa tudi izginotje celic, ki izločajo sluz, ter ciliarnih celic. Vendar je tudi ta proces reverzibilen.

Neoplazija je, kadar se prične v nasprotju z naštetimi spremembami tkiv ireverzibilen proces. Imenuje se tudi rak ali tumor.

NEOPLAZIJA

Po definiciji UICC je rak (neoplazma, novotvorba):

“Novotvorba ali tumor je motnja v rasti, za katero je značilna prekomerna proliferacija celic, brez vidne povezave s fiziološkimi potrebami organa, iz katerega tumorsko tkivo izhaja” (3).

Neoplazmo lahko definiramo tudi kot lezijo, ki nastane iz avtonomne ali relativno avtonomne abnormalne rasti celic, ki ostaja še potem, ko je začetni dražljaj (stimulus) že odstranjen, kar pomeni, da je rast celic ušla normalnim regulacijskim mehanizmom. Nenormalnost je prizadejala vse vidike celične rasti do različnih stopenj. Proliferacija se nadaljuje z nezmanjšano naglico, ne oziraje se na potrebe organa, kjer se je pojavila. To, združeno z izgubo kontrole normalnih medceličnih odnosov, se često izraža v pojavu novih tumorskih celic, ki nadomeščajo tkivo in se postopoma vgrajujejo med bližnja normalna tkiva. To je proces invazije. Izguba diferenciacije poteka često tudi odvisno od napake v kontroli proliferacije ter invazivnosti.

Na kratko lahko povzamemo, da so osnovne značilnosti neoplazme

avtonomija, ki jo definirajo neustavljivost tumorskih celic za normalno omejitve rasti, prodiranje (invazivnost) skozi meje normalnih tkiv ter metastaziranje in anaplazija, za katero je značilna izguba organizacije tkiv in njegove funkcije (2)

NEZLOČESTE IN ZLOČESTE NOVOTVORBE

Novotvorba (neoplazija) ni enostavna bolezen, označuje jo splet patoloških procesov s številnimi različicami ter različnim kliničnim potekom. V osnovi razlikujemo med benignimi (nezločestimi) in malignimi (zločestimi) novotvorbami (4)

Za benigne tumorje je značilno, da ostajajo med svojo rastjo lokalno omejeni, in tudi sicer večinoma ne vplivajo na organizem kot celoto. Nasprotno pa maligni tumorji uničujejo sosednja okolna tkiva, se lahko razširijo po vsem organizmu, končno pa povzročijo bolnikovo smrt (Tabela 1).

Čeprav se zdijo lastnosti tumorjev, predvsem malignih, nenavadne, se lahko na splošno razloži te lastnosti kot prekomerno ali nepravilno izražanje genov v celicah. Tumor sam z nadaljevanjem rasti postaja vedno bolj odvisen od ustrezne preskrbe s krvjo (čeprav jih večina vzpodbuja rast novih žil). Prav tako mnogi tumorji, ki zrastejo iz hormonsko odvisnih tkiv (na primer v dojki, obsečnici), pri nadaljnji rasti pogosto kažejo določeno stopnjo odvisnosti od teh hormonov. Prav slednje se izkorišča pri zdravljenju z antihormonskimi snovmi.

Tabela 1: Razlika med benignimi in malignimi tumorji

Značilnost	Benigni tumorji	Maligni tumorji
Rast	Počasna	Različna, lahko je zelo hitra
Robovi	Dobro omejeni (v kapsuli)	Invazija v sosednja tkiva
Lokalni učinek	Majhen	Uničevanje
Diferenciacija	Dobra	Različna, lahko je slaba
Metastaze	Jih ni	Pogosto
Izhod bolezni	Običajno dober	Usoden

KARCINOGENEZA

Vzrokov za nastanek raka je veliko, mehanizmi nastanka so kompleksni, nekaj pa je osnovnih načel. Sedaj se upoštevata pravzaprav dve poti nastanka raka: prva je na molekularnem in genetičnem nivoju, druga pa je povezana z vzročnimi dejavniki. Ni pa lahko ločiti ene od druge. Mehanistična razlaga je domneva, da geni kontrolirajo celične lastnosti (s katerim in kako močno) upoštevajoč, da lahko na to vplivajo tudi kemične snovi, ki se sproščajo izven celice. Vsaka celica vsebuje celotno genetično kodo, poudarja pa samo tiste gene, ki so zadolženi za posamezne okoliščine. Prav tu pa je pri raku napaka, predvsem glede na proliferacijo in diferenciacijo. Na splošno lahko trdimo, da se morajo med normalnostjo in neoplazmo pojaviti številne nenormalnosti, to pa se odraža v mnogostopenjskem procesu. Samo pri tistih celicah, ki so zmožne delitve, obstaja nevarnost, da se spremenijo v neoplazmo. Nevarnosti torej ni za dokončno diferencirane celice, kot so cirkulirajoče krvničke, povrhnji poroženjavajoči sloj kožnih celic, avtonomno delujoče mišične in živčne celice.

Iniciacija

Je prvi korak v smeri novotvorbe. Predstavlja spremembo na molekularni ravni delovanja celice ter se kaže v malenkostnih odstopih od kontrolnih mehanizmov. Mikroskopsko te spremembe niso zaznavne. Snovi, ki lahko inicirajo novotvorbo, imenujemo karcinogene.

Promocija

Dokler se inicirana celica ne deli, nima nobenega vpliva na okolico. Ostale abnormalnosti v celični funkciji se pojavijo šele po določenem času. Snovi, ki sprožijo ta proces, imenujemo promotorje.

Progresija

Novotvorbe so klonalne, kar pomeni, da izhajajo iz ene same celice. Da se lahko to zgodi, morajo celica in njene potomke pridobiti in obdržati možnost rasti bolj kot ostale celice skozi uspešno celično delitev. Na tej stopnji so lahko že vidne spremembe na mikroskopskem nivoju. Niso pa vse hčerinske celice enake, z rastjo se pojavljajo razlike med posameznimi celicami ali subkloni. To je pleomorfizem.

Klinično razvita novotvorba

V končni fazi razvoja postane novotvorba klinično opazna kot tumor. Če se tumorja ne odstrani, bo napredoval s splošno tendenco proti omejitvam kontrole rasti ter pridobiva zmožnost širjenja na druge dele telesa (metastaziranje).

ONKOGENI IN TUMOR SUPRESORSKI GENI

V zadnjih letih so identificirali veliko število genov, ki sodelujejo pri stopenjskem nastanku raka. Onkogeni (to je tumorski geni) so dobro poznani v eksperimentalni onkologiji, saj imajo zmožnost povzročiti "tumor" v celičnih kulturah (5). Za mnoge teh genov so ugotovili, da so tesno povezani z geni, odkritimi v virusih, ki so zmožni povzročiti novotvorbo pri drugih živih bitjih: to se odraža že v njihovem poimenovanju. Na splošno velja, da številni od teh genov normalno sodelujejo z različnimi oblikami celične proliferacije. Pri nekaterih tumorjih so odkrili mutacijo v onkogenu (na primer gen *ras* pri raku mehurja), ki spreminja njegovo funkcijo v smeri slabše kontrole.

V nasprotju pa so tumor supresorski geni tisti, ki, kadar jih ni, ali pa ne delujejo v celici, dovoljujejo pojav neoplazije, kar pomeni, da njihova navzočnost deluje v bistvu preventivno. Če predpostavljamo, da ima normalna celica dve kopiji vsakega gena (po eden na vsakem kromosomskem paru), zahteva razvoj neoplazije izgubo ali mutacijo obeh kopij.

Poudariti je treba, da klinično razvita novotvorba ne prikazuje ene same nenormalnosti na enem od teh genov, pač pa se kaže raje kot končni rezultat ali kombinacija različnih motenj funkcije. Možno je, da je zmožnost invazije in metastaziranja odvisna od naslednjih razredov genov, ki pa ne spadajo v to ogrodje.

DEDNOST IN RAK

Za veliko večino najpogostejših tumorjev se zdi, da niso povezani z dednostnimi dejavniki. Vsekakor pa pri nekaterih redkih tumorjih to obstaja in omogoča razumeti tumor supresorne gene. To je znano na primer pri multiplih retinoblastomih, pri katerih gre za dve dogajanji na ravni genov. Pri proučevanju so ugotovili, da je bil en poškodovan gen podedovan, medtem

ko je odgovarjajoči gen na nasprotnem kromosomu postal defekten ali se je izgubil med rastjo očesa. Zaradi obeh okvarjenih retinoblastomskih genov (Rb) je nastala možnost neoplazije.

Sedaj je znano, da so pri manjšem številu pogostih tumorjev, na primer pri raku dojke ter pri nekaterih rakih na debelem črevesu, ki se pojavljajo v družinah, ti posledica istega mehanizma. To je hitro razvijajoča se smer v bazični onkologiji, ki pospešeno proučuje genske nenormalnosti.

KARCINOGENI DEJAVNIKI

Delimo jih v fizikalne, kemične, biološke (6).

Fizikalni dejavniki karcinogeneze so ionizirajoča sevanja, ultravijolična svetloba, mehanični dejavniki.

Kemični dejavniki karcinogeneze pa so: katran, mineralna olja in cigaretni dim, anilinska barvila, azbest. Med kemične karcinogene prištevajo nekateri tudi hormone (drugi med biološke).

Biološki dejavniki karcinogeneze so virusi, paraziti.

Njihove učinke lahko večajo ali manjšajo dejavniki občutljivosti gostitelja (imunološki, hormonski, genska predispozicija) (5).

Fizikalni dejavniki karcinogeneze

Med fizikalnimi dejavniki kancerogeneze opisujejo mehanične in termične dejavnike ter sevanja. Med sevanji sta kot karcinogena znana ionizirajoče ter ultravijolično sevanje.

Ionizirajoče sevanje deluje na DNK direktno ali indirektno. Direktna okvara je posledica zadetka kvanta energije na DNK, indirektna okvara pa se pojavi preko ionizacije vode. Okvara zaradi sevanja se lahko pojavi kjer-koli v genetskem materialu, lahko pa zajame tako imenovani kritični predel za razvoj neoplazme preko običajne poti iniciacije, promocije in tako naprej. To se očitno izraža v dolgoletnem intervalu med izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju ter klinično razvitim rakom.

Preživele po eksploziji prvih atomskih bomb so opazovali mnogo let. Izredno visoka obolevnost za levkemijami se je pojavila med sedmim in dvanajstim

letom po izpostavljenosti sevanju, veliko število drugih rakavih bolezni pa po dvajsetem letu po izpostavljenosti.

Tudi ultravijolični žarki B (UV B) so zmožni okvare DNK različnih kožnih celic, kar se odraža v mutacijah teh celic in možnim razvojem raka. Najobičajneša tumorja sta bazaliom ter ploščatocelični karcinom; bila naj bi posledica čezmerne izpostavljenosti kože UV žarkom. Tudi pogostejši pojav malignega melanoma pripisujejo akutnim in intenzivnim izpostavljanjem UV žarkom.

Kemični dejavniki karcinogeneze

Na svetu sedaj poznajo več kot 4 milijone kemičnih snovi, tako naravnih kot sintetičnih. Več kot 60 000 je v najširši uporabi, menijo pa, da se temu pridruži vsako leto še tisoč novih. Tako je človek v stiku tudi s kemičnimi karcinogeni pri vsakdanjem poklicnem delu, dobi jih v hrani in zdravilih, s kontaminacijo okolja - zraka, vode in v zemlje. Seveda pa niso vse karcinogene snovi, ki so med temi kemikalijami, kancerogene tudi za človeka. Tako je Mednarodni urad za raziskavo raka (IARC) objavil seznam industrijskih procesov in karcinogenih kemikalij za človeka (Tabela 2).

Med kemičnimi karcinogeni so kot najbolj karcinogenimi poznani benzopireni, ki so v katranu. Poleg številnih drugih karcinogenov (okrog 700) so tudi v cigaretnem dimu. Znano pa je, da kadilci, ne samo, da obolevajo pogosteje za pljučnim rakom kot nekadilci, pač pa tudi za rakom na drugih organih, kot na primer na mehurju. Tudi mineralna olja, katerim so izpostavljeni predvsem mehaniki, so kancerogena.

Našteti kancerogeni lahko povzročijo tumor in jih imenujemo direktni kancerogeni.

Anilinska barvila, ki se uporabljajo v industriji barv, npr.: beta-naftilamin, se morajo v organizmu najprej metabolizirati, predno se aktivne snovi izločijo v urin. Take karcinogene imenujemo prokarcinogeni.

Tudi nekateri minerali so karcinogeni, najbolj znan je azbest. Znan je bil kot povzročitelj malignih tumorjev na rebri mreni (plevri).

Ali so hormoni kot kemične snovi karcinogeni ali pa samo sodelujejo pri procesu karcinogeneze s promocijo celične proliferacije, je še vprašljivo. Poznani pa so hormonsko odvisni raki, tako rak dojke, jajčnikov, maternice

in prostate. Vsekakor pa bi bila preveč enostavna trditev, da je čezmerna stimulacija določenega hormonsko odzivnega organa s hormoni vzrok za nastanek raka, čeprav je znano, da vendarle določeno hormonalno okolje vpliva na razvoj neoplazem.

Zelo pomembni so tudi karcinogeni v prehrani. Med temi je poznan predvsem aflatoksin (izloča ga glivica *Aspergillus flavus*, ki se nahaja v zemeljskih oreških in je hepatični karcinogen). Med najbolj poznanimi karcinogeni v hrani so še nitrozamini, ki nastajajo pri pečenju mesa na žaru (6).

Tabela 2: *Nekateri industrijski procesi in za ljudi kemični karcinogeni (IARC)*

Industrijski procesi

Proizvodnja avraminov

Proizvodnja izopropilnega alkohola

Obdelava niklja

Rudniki železa (izpostavljenost radonu)

Kemikalije ter skupine kemikalij

4-Aminobifenili

Arzen in arzenove spojine

Azbest

Benzen

Benzidin

Klornafazin

Bis(klormetil)eter

Krom ter nekatere kromove spojine

Dietilstilbestrol

Melfalan

Gorčični plin

2-Naftilamin

Saje, katran, mineralna olja

Vinilklorid

Biološki dejavniki karcinogeneze

Sedaj so že znani virusi, ki povzročajo nastanek raka. Najprej so odkrili Epstein-Barrov virus, ki so ga dokazali kot povzročitelja Burkittovega limfoma. Virus hepatitisa B je najverjetneje odgovoren za nastanek velikega števila primerov hepatoceličnega raka.

V zadnjih letih odkriti humani papilomavirusi (HPV) so v tesni zvezi z nastankom raka na materničnem vratu ter s podobnimi tumorji.

Shistosoma haematobium, endemični parazit v nekaterih predelih Afrike, naj bi bil s svojim delovanjem v mehurju povzročitelj raka na tem organu (6).

IMUNOST IN RAK

Pomen imunskega sistema je ugotavljanje ter eliminacija organizmu tujih snovi, od izoliranih molekul do celih organizmov. To je mogoče s protitelesi ter celicami, predvsem limfociti. Pri razvoju tumorja je zelo verjetno, da v organizmu nastajajo nove ter neustrezne snovi. Pričakovati bi bilo, da je tumor antigeničen ter s tem zmožen povzročiti imunski odziv organizma. V številnih primerih, tako redkih kot pogostih tumorjev, se tak imunski odziv organizma kaže najpogosteje z limfocitno infiltracijo v tumorju in okoli njega. Zlasti tumorji danke, dojke, seminomi kažejo različno stopnjo limfocitne infiltracije, kar pa se odraža tudi v preživetju bolnikov. Zlasti je tipičen primer vpliva imunskega odziva organizma na maligni tumor pri melanomu, saj je prav pri tem tumorju opazen odziv na imunsko stimulacijo organizma (imunoterapija).

Z diferenciacijo tumorskih antigenov je danes že možno klasificirati levkemije in limfome. Vendar bodo šele nadaljnji poskusi, zlasti tisti, ki jih omogočajo monoklonski reagenti, v prihodnje omogočali nadzor rasti najrazličnejših humanih tumorjev.

Lokalna rast neoplazij in razširitev

Lastnost malignega tumorja je invazija, kar pomeni, da se tumor vrašča v sosednja tkiva, jih uničuje ter nadomešča s svojo rastjo. Meje malignega tumorja so neostre ter nepravilne. To je treba upoštevati zlasti pri kirurški odstranitvi, saj lahko iz puščenega tkiva zaradi nadaljevanja proliferacije nastane nov tumor, recidiv. Za invazijo je značilno, da običajno sledi

anatomskim razmeram, čvrste strukture, kot na primer kost, lahko invazijo začasno zaustavijo.

S svojo rastjo povzroča tumor tudi določene funkcionalne učinke, s tem pa tudi simptome ali bolezenske znake na prizadetem organu ali tkivu. V samem tumorju zaradi hitre rasti deli tumorja niso dovolj prekrvljeni, ti deli propadejo, nekrotizirajo. Pri tumorjih na površini telesa je to vidno kot razjeda, iz katere lahko bolnik tudi krvavi. Sam tumor ni boleč, bolečina se razvije, ko tumor prizadene periferne živce (7).

Lastnost malignih tumorjev je tudi zasevanje (metastaziranje). Zasevek (metastaza) je od primarnega žarišča oddaljeno žarišče z enakimi ali podobnimi značilnostmi ter je posledica prenosa bodisi patogenih mikroorganizmov (sepsa) kot celic pri malignih tumorjih.

Proces metastaziranja je stopenjski. Najprej se posamezne celice v primarnem tumorju sprostijo, po limfi, krvi ali v telesnih tekočinah se razširijo v oddaljene organe in tkiva. V mikrocirkulaciji organov ali tkiv se zaustavijo, nastopi proces ekstravazacije (izstop iz žil) ter infiltracija v tkivo teh organov. Če celice preživijo, pričnejo rasti ter ustvarijo novo kolonijo malignih celic - metastazo.

Glede na način razsoja govorimo o hematogenem razsoju (po krvi), limfogenem razsoju (po limfi), širjenju po telesnih votlinah (transcelomični razsoj). Poznane so tudi implantacijske ali odtisnjene metastaze. Prve lahko nastanejo na mestu, kamor jih je zanesel na primer kirurg z instrumenti (metastaze v brazgotinah). Odtisnjene metastaze se pojavijo lahko na mestu, kjer se je primarni tumor dotikal drugega tkiva.

HORMONSKO AKTIVNI TUMORJI

Številni tumorji ohranijo v svojih celicah dejavnost, kakršna je bila funkcija teh celic v tkivu, iz katerega je tumor izšel. Predvsem tumorji endokrinih žlez, če so dobro diferencirani, proizvajajo hormone ali hormonom podobne snovi. So pa tudi tumorji, ki izločajo hormone ali hormonom podobne snovi, ne da bi izhajali iz endokrinih žlez. Tako na primer mnogi pljučni tumorji izločajo paratiroidni hormon, antidiuretične hormone ter adrenokortikotropne hormone.

PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

Paraneoplastični sindromi so skupno ime za znake in simptome, ki jih povzročijo maligni tumorji, vendar ne zaradi svoje lokalne rasti.

Določeni ne-endokrini tumorji izločajo še nedefinirane tumorske produkte ali hormone, ki so lahko vzrok za pojav paraneo-plastičnega sindroma (8). Paraneoplastični sindromi potekajo vzporedno z razvojem malignoma, lahko pa se razvijejo povsem neodvisno, tudi njihov potek je neodvisen.

Poznavanje paraneoplastičnih sindromov lahko pomaga pri odkrivanju zgodnjih stadijev raka, pomaga pri razlikovanju med razsejano in omejeno maligno boleznijo, služi kot tumorski označevalec, z zdravljenjem paraneoplastičnega sindroma pa lahko olajšamo bolniku tudi splošno slabo počutje.

Paraneoplastični sindromi se prikažejo na različnih organih in organskih sistemih, tako na centralnem živčnem sistemu, koži, kot hematološke komplikacije in drugo.

Med paraneoplastične sindrome spada tudi **kaheksija**. Je v bistvu končna faza razširjene in napredujoče rakave bolezni in kot taka ireverzibilna. Da je ireverzibilna, je vzrok bolj neuspešnost zdravljenja raka kot spremenjena presnova pri razširjeni rakavi bolezni (9).

SPONTAN REGRES MALIGNIH TUMORJEV

Opisani so primeri spontanih regresov malignih tumorjev. Večina tumorjev so bili ledvični tumorji, melanom in horiokarcinom. Čeprav je bilo v literaturi opisano veliko število spontanih regresov tudi razsejanih malignih tumorjev, pa ponovni pregled teh primerov tega vendarle ni potrdil. Največkrat je šlo za zmoto. Menijo pa, da se lahko pojavi spontani regres na 80-100.000 primerov raka. Vzrok za spontani regers so iskali v imunskem odzivu organizma (10).

ZAKLJUČEK

Veliko stvari o raku še sedaj predstavlja neznanko. Verjetno tudi pravega odgovora o nastanku raka in njegovem razvoju še dolgo ne bomo dobili. Verjeti pa je, da univerzalnega "zdravila", ki so ga že tolikokrat odkrili, vseeno ne bo. Vsa spoznanja o raku, predvsem pa poznavanje bolezenskih znakov, ki jih povzroča, bo bolnika marsikdaj napotilo k zdravniku dovolj zgodaj, da bo rak ozdravljiv. Pot k temu pa je znanje zdravstvenih delavcev o raku in tudi večja zdravstvena prosvetljenost prebivalcev.

Literatura:

1. Sweetenham JW, Macbeth FR, Mead GM, Williams CHJ, Whitehouse JMA. *Clinical oncology*. 2nd ed. Oxford: Oxford Scientific Publ., 1993.
2. Plesničar S. *Radioterapija in onkologija*. Ljubljana: Višja šola za zdravstvene delavce, 1977.
3. UICC. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Berlin: Springer, 1992.
4. Garrod DR. *Biology of cancer*. In: Williams C, ed. *Cancer biology and management: an introduction*. Chichester: John Wiley & Sons, 1990: 21-52.
5. Škrk J. Novejši pogledi na biologijo rakave bolezni. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, 1994: 13-27.
6. Marshall MV. *Carcinogenesis*. In: Weiss GR, ed. *Clinical oncology*. Sant Antonio: Prentice-Hall Int. 199:11-8.
7. Bonfiglio TA, Stoler MH. *The pathology of cancer*. In: Rubin P, ed. *Clinical oncology*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 29-40.
8. Frad AP. *Paraneoplastični sindromi*. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, 1995: 135-43.
9. Bunn PA, Ridgway EC. *Paraneoplastic syndromes*. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott JB, 1993: 2026-71.
10. Everson TC, Cole WH. *Spontaneous regression of cancer*. Philadelphia: Saunders WB, 1966.