Kanibalizm nowotworowy oraz propozycja zmian terminologii niektórych nabłonkowców

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Otrzymano 28.09.2017

Zaakceptowano 09.11.2017

Madej J. A.

Neoplastic cannibalism and a suggestion for changes in terminology of selected epithelial tumors

Summary

The types of cell cannibalism (entosis) are described (Fig. 1 and 2), including heterocannibalism and homocannibalism (autocannibalism), in which neoplastic cells can undergo incomplete heterophagocytosis, complete heterophagocytosis, pseudocannibalism, degradation to granular bodies, transformation of benign neoplastic cells into malignant ones, reduction in clonogenic potential or the progression of malignancy of tumour cells. The author also suggests changes in the nomenclature of some epithelial neoplasms, (Fig. 3) including tumours originating from blood vessel and lymphatic endothelium (from haemangioendothelioma to carcinoma haemangioendotheliale vel carcinoma lymphangiotheliale), tumours originating from the peritoneum and pleura (from mesothelioma to carcinoma mesotheliale), malignant melanoma (from melanoma malignum to melanocarcinoma, carcinoma melanogenes), thymoma (from thymomata to carcinoma thymi) and nervous system ependymoma (from ependymoma to carcinoma ependymale).

Keywords: neoplastic hetero- and homocannibalism (entosis), new nomenclature of selected epithelial tumours

Entoza (*entosis*), czyli ruch transcelularny, to proces wchłonięcia jednej komórki przez system wakuolarny komórki sąsiedniej, wywodzącej się z tej samej populacji, spowodowany utratą prawidłowych powiązań między nią a ECM (extracellular matrix – macierzy pozakomórkowej) i sfagocytowanie jej przez enzymy lizosomalne (śmierć nieapoptotyczna tzn. bez udziału kaspaz wykonawczych) lub kompleks ten, tj. komórka w komórce (cell – in-cell structures – CICS), może ulec podziałowi i opuścić komórkę macierzystą (1-3, 6, 21). Entozie sprzyja obecność onkogenu Kras i ekspresja kadhery E i P, dzięki czemu komórki zwiększają swą adhezyjność (10, 18). Entozę między innymi obserwuje się w prawidłowych komórkach nabłonka sutka, jak również w komórkach raka tegoż gruczołu. Emperipoleza (*emperipolesis*) z kolei to wnikanie i czasowe „przechowywanie” jednej komórki w obrębie cytoplazmy drugiej, ale obcej histogenetycznie, bez występowania procesów jej destrukcji (np. fagocytozy) i możliwość opuszczenia w postaci niezmięnionej (16). Jest to proces bardzo rzadko spotykany w warunkach prawidłowych, kiedy to np. w limfocycie obecne są komórki obce, częściej natomiast w niektórych nowotworach mezenchymalnych (ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi, ostra i przewlekła białaczka, mieloproliferacja), a także w okresie stosowania leków cytostatycznych. Dlatego

też przyjmuje się, że emperipoleza to forma czasowej „ochrony” komórki przed czynnikami kancerogennymi i chemioterapeutykami (15).

Proces kanibalizmu komórek nowotworowych (*cannibalismus cellularis neoplasmaticus*), zarówno nowotworu niezłośliwego, jak i złośliwego, czyli entozy, przez komórkę fagocytującą (heterokanibalizm), np. neutrofila lub makrofaga, współpracującego z limfocytami T i komórkami NK (m.in. poprzez działanie TNF) przedstawiono na ryc. 1. Komórka nowotworowa może ulec:

- heterofagocytozie niepełnej z następowym usunięciem „resztek” komórki nowotworowej na zewnątrz fagocyty;
- heterofagocytozie pełnej, stanowiąc dodatkowe „uzupełnienie” energii dla fagocyty;
- kanibalizmowi rzekomemu (pseudokanibalizmowi) – bez zmian w obrębie komórki nowotworowej;
- rozpadowi na ciała glandularne pozostające w cytoplazmie komórki;
- złośliwej transformacji, czyli uzłośliwieniu się komórki nowotworu łagodnego;
- redukcji potencjału klonogenego przez powtarzające się wchłanianie komórek nowotworu złośliwego;
- prowadzić go do progresji komórki nowotworu złośliwego, czyli jej uzłośliwienia.

Ryc. 1. Kanibalizm komórki nowotworowej przez komórkę fagocytarną (heterokanibalizm)

Objaśnienia: ¹ – endosomy późne (egzosomy) okrywają materiał i transportują go do błony komórkowej, skąd wydostaje się on na zewnątrz komórki, ² – fragmenty cytoplazmy komórkowej pochodzące z uszkodzonych komórek, pozostawione w komórce fagocytującej

Komórki raka są heterologiczne i najsilniejsze z nich na drodze selekcji klonalnej zdominowują komórki słabsze, a więc, antropomorfizując, zwycięzca „bierze wszystko” (8). Między innymi wykazano, że w okresie pobudzania czynników wzrostu lub receptorów insulinowych kinaza – 3 fosfatydyloinozytolu (PI3) jest przyłączana do reszty tyrozynowej lub IRS1 (insulin receptor substrate 1 – substrat receptora insulinowego) i tworzy z błoną – PI_{3,4,5}P₃ (3,4,5-trifosforan fosfatydyloinozytolu), a ten z kinazą 1 zależną od PI_{3,4,5}P₃ i kinazą białkową B – PKB/Akt (19). Ta ostatnia wpływa na ekspresję genów poprzez czynnik transkrypcyjny FKHRL1 (FoxO₁) oraz przez pobudzenie MDK2, hamuje działanie proapoptotyczne czynnika transkrypcyjnego p53. Niezależnie od tego PKD1 i PKB/Akt regulują ekspresję genów za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego NF_κB, indukując między innymi syntezę białek tkanki łącznej, a także fosforylują białko Bad, kaspazę 9 oraz NO, a więc działają antyapoptotycznie. Ponadto PKB/Akt fosforyluje i inaktywuje kinazę syntazy glikogenu-3 (GSK-3 alfa i GSK-3 beta), współpracując z beta-kateniną i E-kadheryną, co umożliwia połączenie z sąsiednimi komórkami, a także uczestniczy w inaktywacji białka G Rheb, które stymuluje kinazę mTOR (mammalian target of rapamycin – ssaczy cel rapamycyny) – białko pobudzające wychwyt substratów przez komórkę, syntezę białek i podział komórki (17). Obserwacje te potwierdzono w badaniach *in vitro* u myszy z defektem immunologicznym, wykazując jednocześnie, że procesowi temu sprzyja: ekspresja aktywnego onkogenu Kras V12, Ras1, kinazy (PI3),

kinazy PKB/AKT i mTOR (głównie odpowiedzialny za degradację komórek „przeegranych”) – wszystkie potwierdzające i faworyzujące status „zwycięzcy”. W komórkach tych, dzięki entozie, rośnie także ekspresja nabłonkowych kadheryn E i P, co zmniejsza potencjał klonogenny. „Zwycięzcy” czerpią energię, aminokwasy oraz DNA z komórek „przeegranych”, przez co rośnie ich agresywność. Cały wydatek energetyczny idzie bowiem na rozplem i nie starcza go już na różnicowanie się ich. Uzyskanie energii przez komórki nowotworowe jest także podobne do tego, jakie obserwuje się w procesie autofagii komórek prawidłowych, której celem jest odnowa zużytych lub chorobowo zmienionych organeli wewnątrzkomórkowych i zastąpienie ich nowymi. Zauważono również, że indukcja entozy spowodowana jest polaryzacją białka RhoA i aktynomiozyny p190Arho – GTP-azy, tj. białka odpowiedzialnego za połączenia międzykomórkowe *epithelium*. Spadek ilości tego białka wskutek nadekspresji RhoA – N19 lub p190ARhoAGAP utwierdza status komórek „zwycięzców” i odwrotnie. Jednocześnie należy zaznaczyć, że RhoAGAP i Rho-kinaza nie są konieczne przy wchłanianiu komórek, tylko w ich penetracji, stąd komórki „przebrane” nie uczestniczą jedynie biernie w procesie własnej śmierci, ale współuczestniczą w tym akcie. Tak więc komórki te są jakby napiętnowane już w momencie powstania i wnikają do drugiej komórki, czyli zwycięzcy. Dokładny opis tych wyjątkowo złożonych procesów zawiera monografia Kroemera i Perfettiniego (8). Reasumując można stwierdzić, że entozą powoduje albo supresję procesu nowotworowego, albo odwrot-

Ryc. 2. Kanibalizm komórki nowotworowej przez komórkę nowotworową (homokanibalizm) oraz fagocyta przez komórkę nowotworową (heterokanibalizm)

nie – działa tumorogennie, wzmacniając komórki silne.

Istnieje także kanibalizm komórki nowotworowej przez drugą komórkę nowotworową, który to proces można by nazwać homokanibalizmem lub autokanibalizmem (ryc. 2). W pewnym sensie przypomina on wszczep autologiczny (autograft), czyli autogeniczny komórki nowotworowej do „niszy nowotworowej”. Z punktu widzenia biologii nowotworu proces ten wydaje się logiczny w przypadku uzyskania tą drogą jego progresji, natomiast inne możliwości, tj. supresja złośliwości czy śmierć komórki nowotworowej, są trudne do wytłumaczenia, mimo istnienia bardzo rzadkiego zjawiska, jakim jest samoistna regresja nowotworu. Niezwykle ciekawym zjawiskiem jest także fakt, że w procesie apoptozy komórek rakowych powstają ciała apoptotyczne, w których może znajdować się zmutowane DNA i wówczas nawet pojedynczy, zmutowany gen pochodzący od komórki nowotworowej, wbudowany do komórki prawidłowej, ulegając replikacji, staje się najprawdopodobniej źródłem przerzutów (3, 4). Paradoksalnie takie ciała apoptotyczne są częściej pochłaniane przez komórki nowotworowe aniżeli przez makrofagi, w których przy uszkodzeniu białka p53 lub p21 może dojść do aktywacji zmutowanego DNA. Przerzuty i progresja nowotworowa korelują także z nasiloną ekspresją metalotioneiny (MT), białka uczestniczącego w naprawie uszkodzonego DNA komórki nowotworowej i w komórkach ją otaczających, i wskazują na natężenie zmian genetycznych w ww. komórkach oraz możliwości ingerencji ciał apoptotycznych po-

chodzących z komórek nowotworowych w homeostazę „zdrowych” komórek marginesu guza (22). I tak w raku *endometrium* u kobiet wykazano, że wzrost MT dotyczy nie tylko komórek nowotworowych, ale i zdrowych sąsiadujących z nimi, co ma wskazywać na istnienie dysypatogennej przestrzeni wokół guza, gdzie prawdopodobnie nie zachodzą jeszcze zmiany umożliwiające uzyskanie przez komórkę fenotypu nowotworowego, ale już na tyle istotne, że powinny być uwzględnione przy planowanej terapii (23). Zauważono także, że pleomorficzne komórki nowotworowe, np. gruczolakoraka płuc, trzustki, jelit i pęcherza moczowego dokonują kanibalizmu (heterokanibalizmu, ksenokanibalizmu) neutrofilów naciekających guz, ale z wykluczeniem śmierci typu entozji (1, 11, 13, 14) ryc. 2. Podobnie w czerniaku złośliwym *in vivo* kanibalizmowi ulegają limfocyty T CD8⁺, co potwierdzono *in vitro*, chociaż tylko w przerzutach, stanowiąc dodatkowe źródło „energii” dla komórek nowotworowych i tym samym powodując zwiększoną ich przeżywalność. Mechanizm tego zjawiska tłumaczy się wzrostem aktywności proteazowej katepsyny B lizosomów, tworzeniem się kaweoli w błonie komórkowej oraz zmianami w cytoszkieletu komórki, np. białka ezryny (12). Podobne zjawisko, tj. fagocytowanie (ksenokanibalizm) apoptotycznych eozynofików przez komórki nabłonka oddechowego obserwuje się w astmie oskrzelowej u ludzi, a także apoptotycznych neutrofilów (efferocytoza) przez komórki nabłonka dołeczek żołądka – w przypadku chronicznego zakażenia przez *Helicobacter pylori* (cyt. 1, 17).

Propozycja zmian terminologii niektórych nowotworów pochodzenia nabłonkowego

Terminologia raków najczęściej precyzyjnie wskazuje na ich histogenezę i cechy biologiczne, np. kierunek różnicowania (raki płasko- i podstawnonabłonkowe, gruczolakoraki, raki urotelialne, niezróżnicowane, embrionalne), ich cechy czynnościowe (np. rak śluzotwórczy) lub ma charakter eponimów historycznych, tzn. określenie ich wiąże się z nazwiskiem odkrywcy, np. guz nerki Wilmsa. Tak więc nomenklatura raków jest skomplikowana i nieujednolicona. Istnieje zatem potrzeba weryfikacji niektórych jego typów, stąd propozycja zmiany ich terminologii.

Nowotwory wywodzące się z nabłonka mezodermalnego naczyń krwionośnych i naczyń limfatycznych, czyli śródbłonka naczyniowego określa się mianem *endotheliomata* (śródbłoniaki), a ich formę złośliwą – *endotheliosarcomata s. angiotheliomata epithelioides maligna*. Do markerów funkcjonalności komórek śródbłonka należą antygeny: CD31 (PECAM-1 – platelet endothelial cell adhesion molecule – płytkowa śródbłonkowa cząsteczka adhezji komórkowej), antygen CD34, antygen CD133 i czynnik von Willebrandta (vWF), a wśród substancji produkowanych przez śródbłonek m.in. VEGF (vascular endothelial growth factor), cząsteczki adhezyjne – CAM (cell adhesion molecules) oraz ICAM 1, ICAM 2, PECAM 1, VCAM, tj. substancje immunoglobulinopodobne (4, 20). Zauważono także, że wskutek działania makrofagów i fibroblastów, obecnych w ECM otaczającej naczynia krwionośne oraz zaburzeń równowagi pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi, może dojść do nadmiernej proliferacji poliklonalnej komórek progenitorowych śródbłonka (hem Ecs – hemangioma endothelial cells) i powstania naczyniaka (17). W związku z tym, że komórki śród-

blonka zalicza się do komórek nabłonkowych, wydaje się, że właściwsza ich nazwa powinna brzmieć – raki wywodzące się z komórek śródbłonka naczyń krwionośnych, czyli *carcinomata haemangioendotheliale vel carcinomata lymphangiotheliale* (dla naczyń limfatycznych) ryc. 3. Być może nie bez przyczyny jest także fakt, że komórki nabłonkowe raka sutka wykazują ekspresję receptora CXCRd i powodują głównie przerzuty do kości, gdzie śródbłonek naczyń szpiku kostnego ma na swej powierzchni odpowiedni ligand CXCL12 (7).

Podobnie nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych mezotelialnych otrzewnej oraz opłucnej – *mesothelioma* (międzybłoniak) – mógłby nosić nazwę raka – *carcinoma mesotheliale*, z wyjątkiem jednej jego formy, zbudowanej z komórek fibroblastycznych, zaliczanej do nowotworów tkanki mezenchymalnej. Komórkami nabłonkowymi są także melanocyty, pochodzące z grzebienia nerwowego, które ulegając transformacji nowotworowej, tworzą *melanocytoma* (*epithelioma melanocyticum*) lub *melanoma malignum* w obrębie skóry, błon śluzowych albo naczyńówki oka. Wykazano reakcję dodatnią w czerniaku na: białko S-100, HMB-45, MART 1 (melan A), NKI/C3, Mel-CAM, tyrozynazy i białka bcl-2 (20). Nowotwory te mają też wyższą ekspresję antygenów Ki-67, PCNA, p53 i cykliny D1 w porównaniu z komórkami znamieniowymi nienowotworowymi. W 50% przypadków czerniaków występuje w nich mutacja w obrębie genu CDKN24 (p16) na chromosomie 9p21 u ludzi lub gen ten jest wyciszany przez metylację. Spotyka się też utratę w wyniku mutacji genu PTEN na chromosomie 10q23,3, rzadko natomiast dochodzi do delecji genu TP53, co tłumaczy się nakładaniem jego funkcji i genu CDKN27 w czasie kontroli cyklu komórkowego. W porównaniu z tkanką mezenchymalną czerniak

Śródbłonek mezenchymatyczny
naczynia krwionośnego

*carcinoma haemangioendotheliale
vel lymphangioendotheliale*

Międzybłonek mezodermalny
(*mesothelium*)

carcinoma mesotheliale

Melanocyt
(z grzebienia nerwowego)

komórki
naskórka

*melanocarcinoma
(carcinoma melanogenes)*

Grasica (nabłonek endodermalny)

komórki pielęgnujące

carcinoma thymi

Komórka ependymy mózgu
(nabłonek ektodermalny)

carcinoma ependymale

Ryc. 3. Proponowana zmiana terminologii wybranych nowotworów pochodzenia nabłonkowego

jest wimentyno-, LCA-, ale S-100+ i NMB-45+ (20). Można by zatem nowotwór ten zaliczyć do raków (*melanocarcinoma*) typu melanocytowego.

Szczególnie skomplikowana jest terminologia nowotworów wywodzących się z grasicy. Rozwija się ona z mezodermy i endodermy, co jest ewenementem wśród narządów limfatycznych, powstających wyłącznie z mezodermy, dlatego też jej zrąb (*stroma*) zbudowany jest z komórek nabłonka (endodermy) o dużej różnorodności kształtu i wielkości, a w cytoplazmie występują filamenty cytokeratynowe. W korze grasicy komórki nabłonkowe noszą nazwę komórek pielęgnujących (*nurse cells*), a komórki nabłonka rdzenia produkują hormony (m.in. tymozynę, tymopoetynę, grasiczy czynnik humoralny) lub ulegają degeneracji, tworząc ciała grasicze (ciała Hassala). Komórki zrębu mogą uaktywniać geny dla białek, np. AIRE, czyli własnych antygenów, produkowanych w różnych narządach fizjologicznie (insulina, kolagen, albumina). Białka te służą jako wzorzec dla dojrzewania limfocytów T, które „uczą” się rozpoznawać białka własne organizmu od obcych (24).

Grasiczaki (*thymomata*) to nowotwory wywodzące się z nabłonka grasicy, chociaż w ich utkaniu stale obecne są nienowotworowe limfocyty T. Dzieli się je na grasiczaki korowe (*thymomata corticale*), czyli nabłonkowe (*thymomata epitheliale*), rdzenne (*th. medullare*), czyli wrzecionowatokomórkowe (*th. fusocellulare*) i mieszane (*th. mixtum*), czyli limfatyczno-nabłonkowe (*th. lymphoepitheliale*) oraz raki (*carcinomata thymi*). Te ostatnie mają zróżnicowaną budowę i mogą przypominać raka płaskonabłonkowego, a nawet mięsaka, co można jedynie odróżnić w obrazie mikroskopu elektronowego (7). Pomiędzy komórkami nowotworowymi widoczne są bowiem desmosomy i tonofilamenty, a w samych komórkach wykazuje się obecność cytokeratyny, tj. substancji typowej tylko dla komórek nabłonkowych raka. Z komórek zabłąkanych w grasicy rozwijają się nowotwory zarodkowe, a z układu neurosekrecyjnego – rakowiaki (9, 20). Tak więc terminologia nowotworów grasicy, wywodzących się z komórek nabłonka, jest bardzo nieprecyzyjna i podobnie jak w innych, wyżej opisanych narządach wymaga ujednolicenia, tj. zastosowania ogólnej nazwy – raki grasicy (*carcinomata thymi*).

Sprawą dyskusyjną pozostaje fakt, czy nowotwory wywodzące się z komórek ependymy (nabłonka ektodermalnego jednowarstwowego sześciennego) komór mózgu i podobne do nich tanocyty (w komorze III mózgu), zwane *ependymomata* (wyściółczaki), jako *ependymoma* (forma niezłośliwa), *ependymoma anaplasticum* (forma złośliwa) i odpowiednio w rdzeniu kręgowym – *subependymoma* i *ependymoblastoma*, mimo że nie posiadają wszystkich cech komórek nabłonka, mogłyby się nazywać rakami – *carcinomata ependymale*. Komórki ependymy, czyli ependymocyty przypominają komórki nabłonkowe, ale nie leżą na błonie podstawnej, tylko wytwarzają wypustki układające się pomiędzy wypustkami astrocytów. Nie są zatem

typowymi komórkami nabłonkowymi i stąd czasem, częściowo słusznie, umiejscawiane są nomenklaturowo w obrębie tkanki nerwowej. Między innymi wykazano w tych nowotworach dodatni odczyn dla EMA, białko S-100 i GFAP (kwaśne włóknikowe białko glejowe) oraz somatyczne mutacje obu kopii genu NF2, który koduje białko merlinę wiążącą się z aktyną i białkiem CD44 (5, 9). Takie stwierdzenie wydaje się tym bardziej zasadne, że z komórek nabłonka spłotu naczyńiówkowego komór mózgu wywodzi się nowotwór określany jako *carcinoma plexus chorioidei*, charakteryzujący się silną anaplazją, hiperchromazją i aktywnością mitotyczną (20).

Piśmiennictwo

1. Caruso R. A., Fedele F., Finocchiaro G., Arena G., Venuti A.: Neutrophil-tumor cell phagocytosis (cannibalism) in human tumors: an update and literature review. *Exp. Oncology* 2012, 34, 306-311.
2. Florey O., Krajcovic M., Sun Q., Overholtzer M.: Entosis. *Curr. Biol.* 2010, 20, 88-89.
3. Garcia-Olmo D., Garcia-Olmo D. C., Ontanon J., Martinez E.: Horizontal transfer of DNA and the „genometastasis hypothesis”. *Blood* 2000, 95, 724-725.
4. Hahn W. C., Weinberg R. A.: Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 331-341.
5. Hanahan D., Weinberg R. A.: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144, 646-674.
6. Janssen A., Medema R. H.: Entosis: aneuploidy by invasion. *Nat. Cell Biol.* 2011, 13, 199-201.
7. Kawiak J., Zabel M. (red.): *Seminaria z cytofizjologii*. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2012.
8. Kroemer G., Perfettini J. L.: Entosis, a key player in cancer competition. *Cell Res.* 2014, 24, 1280-1281.
9. Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E.: *Patomorfologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2007.
10. Lugini L., Matarrese P., Tinari A.: Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoms. *Cancer Res.* 2006, 66, 3629-3638.
11. Malorni W., Matarrese P., Timari A.: Xeno-cannibalism: a survival „escamotage”. *Autophagy* 2007, 3, 75-77.
12. Malumbres C., Barbacid M.: Cell cycle, CKD and cancer a changing paradigm. *Nature Rev. Cancer* 2009, 9, 153-159.
13. Matarrese P., Ciarlo I., Timari A.: Xeno-cannibalism as an exacerbation of self-cannibalism: a possible fruitful survival strategy for cancer cells. *Curr. Pharm. Des.* 2008, 14, 245-252.
14. Overholzer M., Mailleux A. A., Mouneimne G.: A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell* 2007, 131, 966-979.
15. Pecorino L.: *Molecular biology of cancer. Mechanisms, Targets and Therapeutic*. Oxford University Press 2012.
16. Qian Y., Shi Y.: Natural killer cells go inside: entosis versus cannibalism. *Cell Res.* 2009, 19, 1320-1321.
17. Sexton D. W., Al-Rabia M., Blaylock M. G.: Phagocytosis of apoptotic eosinophils but not neutrophils by bronchial epithelial cells. *Clin. Exp. Allergy* 2000, 34, 1514-1524.
18. Sharma N., Dey P.: Cell cannibalism and cancer. *Diagn. Cytopathology* 2011, 39, 229-233.
19. Silbernagl S., Lang F.: *Atlas patofizjologii*. MedPharm Polska, Wrocław 2011.
20. Stachura J., Domagała W.: *Patologia – znaczy słowo o chorobie*. PAU, Kraków 2003.
21. Xia P., Wang S., Guo Z., Yao X.: Emperipoles, entosis and beyond: dance with fate. *Cell Res.* 2008, 18, 705-707.
22. Weedon D., Hancke E., Martinika M.: *The WHO classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumours*. IARC Press 2003, 39-48.
23. Wicherek L., Gałzka K., Popiela T. J., Dutsch-Wicherek M., Czekierdowski A., Pabian W., Banus T., Migdał M., Klimek M.: Metallothionein expression and infiltration of cytotoxic lymphocytes in uterine and tubal implantation site. *J. Reprod. Immunol.* 2006, 70, 119-131.
24. Zabel M. (red.): *Immunocytochemia*. PWN, Warszawa 1999.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-345 Wrocław; e-mail: janusz.madej@up.wroc.pl