

Светлоклеточная карцинома эндометрия: анализ результатов 20-летнего наблюдения

К.П. Лактионов, Г.М. Абдуллаева, О.А. Анурова, С.М. Гаджиева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Ольга Александровна Анурова 19627777@mail.ru

В статье представлены данные клинико-морфологической характеристики, клинического течения, лечения и выживаемости пациенток со светлоклеточной карциномой. Показана связь экспрессии молекул межклеточной адгезии E-кадгерина, α - и β -катенинов, молекулы Her-2/neu с особенностями клинико-морфологической картины заболевания, установленная при проведении иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: рак эндометрия, светлоклеточная карцинома эндометрия, прогноз, метастазы, лечение

Clear cell endometrial carcinoma: analysis of the results of a 20-year follow-up

K.P. Laktionov, G.M. Abdullayeva, O.A. Anurova, S.M. Gadzhiyeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents data on the clinical and morphological characteristics, clinical presentation, and treatment of clear cell carcinoma, as well as survival rates in patients with this condition. It shows an association of the expression of the intercellular adhesion molecules E-cadherin, α - and β -catenins, the molecule of Her-2/neu with the clinical and morphological pattern of the disease, which has been determined by an immunohistochemical assay.

Key words: endometrial carcinoma, clear cell endometrial carcinoma, prognosis, metastases, treatment

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает 2-е место в структуре злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Выделяют эндометриоидные (часто встречающиеся) и неэндометриоидные (редкие) варианты РЭ, которые существенно различаются по течению и прогнозу. По данным литературы, неэндометриоидные варианты составляют до 20% всех случаев РЭ. Несмотря на сравнительно редкую встречаемость, значимость неэндометриоидных типов РЭ определяется частым выявлением заболевания на поздних стадиях и высокой смертностью. Среди неэндометриоидных форм РЭ наиболее распространенным вариантом является светлоклеточная карцинома (СКК), доля которой в структуре редких форм достигает 30% [1]. Прогноз СКК эндометрия определяется стадией заболевания, возрастом пациенток, глубиной инвазии миометрия опухолью, лимфоваскулярной инвазией. Кроме того, по данным исследований последних лет, одним из вероятных прогностических факторов при СКК служит характер экспрессии молекул межклеточной адгезии. Исследования по изучению характера течения СКК немногочисленны и, как правило, включают сравнительно небольшие

группы пациенток. В отечественной литературе исследований, посвященных изучению клинико-морфологической характеристики, подходов к терапии и поиску прогностических факторов, не проводилось. Это обуславливает актуальность и необходимость настоящей работы.

Материалы и методы

Нами идентифицировано 114 пациенток с редкими формами рака тела матки (РФРТМ), прошедших обследование и лечение в период с 1985 по 2004 г. в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина. В ходе проведения морфологического исследования СКК была выявлена у 44 (38,6%) больных, составивших основу настоящей работы. Возврат заболевания зарегистрирован у 15 (34,1%) пациенток. По времени развития возврата болезни все пациентки были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные, у которых возврат заболевания был отмечен в течение 12 мес после лечения. Во 2-ю группу включили пациенток с возвратом болезни через ≥ 12 мес после лечения, а в 3-ю — больных, не имевших возврата заболевания в течение всего периода наблюдения. Данные исхода заболевания 13 (29,5%) пациенток были недоступ-

ны, поэтому они не учитывались при анализе выживаемости. Средний период наблюдения составил 63,1 мес (95% доверительный интервал 46–80 мес).

Все морфологические образцы изучались нами без учета данных клинического исхода. Опухоли классифицировали согласно росту солидного, папиллярного, тубулярного, пузырьного и смешанного компонентов. Кроме обзорных методик, использовали комплекс дифференциально-диагностических методов окраски, позволяющий судить о морфологии различных типов клеток и межклеточного вещества, входящих в состав опухоли.

Определение гистологического типа проводили согласно международной гистологической классификации опухолей матки ВОЗ 2-го пересмотра (2003). Определение рецепторов стероидных гормонов осуществляли конкурентным радиолигандным методом [2]. Иммуногистохимическое (ИГХ-) исследование выполняли на 16 серийных парафиновых срезах ткани опухолей с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с антителами к таким белковым маркерам, как молекулы межклеточной адгезии E-кадгерин, α - и β -катенин и рецептор эпидермального фактора роста II типа Her-2/neu. Для каждого антигена определяли мембранный тип окрашивания. ИГХ-реакция оценивалась как негативная («–» – нет реакции), слабопозитивная («+» – < 10% окрашенных клеток), умеренно позитивная («++» – от 10 до 50% клеток средней интенсивности окраски) и сильнопозитивная («+++» – > 50% клеток высокой интенсивности окраски). Для проведения дальнейшего сравнительного ИГХ-исследования выделяли 2 основных уровня иммунореактивности: низкий, или редуцированная экспрессия белков («–» или «+»), и высокий, или гиперэкспрессия («++» или «+++»).

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 7.0. Рассчитывали среднее значение показателей, стандартную ошибку среднего, а также их медианы. Определение достоверности различий частот признаков в изучаемых группах осуществляли с использованием непараметрического точного критерия Фишера для малых выборок. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмана. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь между изменениями содержания белков в опухолях и продолжительностью жизни пациенток с СКК эндометрия после операции оценивали по методу Каплана–Майера [3]. С помощью однофакторного статистического анализа prognostической значимости содержания молекулярно-биологических маркеров в опухолях и основных

клинико-морфологических признаков заболевания были отобраны наиболее значимые показатели, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость пациенток с СКК эндометрия. Многофакторный анализ осуществлялся с применением метода Кокса. Отдаленные результаты оценивали по продолжительности жизни пациенток после лечения. Исход заболевания при этом учитывался на апрель 2008 г.

Результаты

Клинико-морфологическая характеристика

При анализе 114 случаев РФРТМ доля СКК составила 38,6% ($n = 44$). Средний возраст больных составил $62,4 \pm 10,4$ (от 36 до 77) года. Ранние стадии заболевания диагностированы у 21 (47,7%), поздние – у 23 (52,3%) пациенток (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных СКК по стадиям (классификация FIGO)

Стадия	Число больных	
	Абс.	%
Ранняя:		
Ia	7	15,9
Ib	10	22,7
Ic	4	9,1
Поздняя:		
IIa	5	11,4
IIb	5	11,4
IIIa	5	11,4
IIIb	1	2,3
IIIc	3	6,8
IVb	4	9,1

В периоде постменопаузы находились 39 (88,6%) пациенток, из них у 35 (79,5%) длительность постменопаузы составила > 5 лет. Продолжительность анамнеза заболевания до 6 мес отмечена у 31 (70,5%) больной, до 1 года – у 6 (13,6%) и после 1 года – у 6 (13,6%) пациенток.

Клиническая картина и жалобы пациенток с СКК были малоспецифичными. Продолжительность кровотечения до полугода зафиксирована у 30 (68,2%) больных, наличие болей внизу живота – у 15 (34,1%). В 1 (2,3%) случае диагностирован асцит.

У 39 (88,6%) пациенток стадия заболевания установлена по результатам послеоперационного

морфологического исследования, у остальных — по данным морфологического исследования соскоба из полости матки.

В ходе макроскопического изучения удаленной матки выявлено, что в 10 (25,6%) случаях опухоль располагалась в верхнем, в 8 (20,5%) — нижнем, в 7 (17,9%) — центральном отделах тела матки. Вся полость матки была заполнена опухолью у 5 (12,8%) больных, у 9 (23,1%) опухоль находилась в пределах эндометрия и у 10 (25,6%) — за внутренним зевом. Экзофитный рост опухоли отмечен у 14 (35,9%), эндофитный — у 7 (17,9%), смешанный — у 18 (46,2%) пациенток. Рост опухоли в полипе зарегистрирован в 9 (23,1%) случаях. Размер опухоли колебался от 0,6 до 10 (в среднем $5,6 \pm 4,5$) см.

При микроскопическом исследовании у 12 (27,2%) пациенток наблюдались умеренно-, а у 32 (72,7%) — низкодифференцированные варианты опухоли.

Рост опухоли в пределах эндометрия зафиксирован в 9 (23,1%) случаях. Глубина прорастания опухолью миометрия менее чем на половину его толщины выявлена у 20 (51,3%) пациенток, в 10 (25,6%) наблюдениях глубина инвазии миометрия опухолью превышала половину его толщины. При изучении глубины инвазии миометрия опухолью получены следующие результаты: глубина инвазии миометрия опухолью $< 0,5$ см отмечена у 19 (63,3%), $0,5-1$ — у 4 (13,3%) и > 1 см — у 7 (23,3%) пациенток.

Распространение на шейку матки имело место у 14 из 39 (35,9%) больных, причем у 5 (35,7%) пациенток были поражены только эндоцервикальные железы, а у 9 (64,3%) — опухоль эндометрия распространялась на строму шейки матки. Прорастание опухолью серозной оболочки матки установлено в 5 (12,8%) случаях. У 9 (23,1%) больных выявлены раковые эмболы в лимфатических щелях.

Наличие метастазов опухоли диагностировано у 12 (27,2%) пациенток. Метастазы в яичниках обнаружены у 4 (10,2%) больных, в общих подвздошных лимфатических узлах (ЛУ) — у 3 (15,4%), во влагалище — у 1 (2,3%). В 4 (9,1%) наблюдениях зафиксировано развитие отдаленных метастазов СКК: в большом сальнике в сочетании с опухолевой диссеминацией по париетальной и висцеральной брюшине; в легких и печени; в большом сальнике; сочетанное поражение тазовых, парааортальных и подмышечных ЛУ — по 1 (2,3%) случаю.

В ходе проведения цитологического исследования на наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости положительный результат получен у 1 (2,6%) пациентки.

При изучении 10 (25,6%) образцов опухоли с целью выявления в них рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) во всех случаях отмечен негативный статус.

Возврат болезни

Возврат заболевания зарегистрирован у 15 (34,1%) пациенток. Больные были распределены по группам в зависимости от времени развития рецидива. В 1-ю группу (возврат болезни в течение 12 мес после лечения) вошли 9 (60%) пациенток, причем у 5 (55,6%) из них был отмечен продолженный рост опухоли. Во 2-ю группу включили 6 (40%) пациенток, у которых возврат болезни произошел через ≥ 12 мес после лечения. У 16 (36,4%) больных возврата заболевания в течение всего периода наблюдения не зафиксировано.

Нами не отмечено статистически значимых различий между клиническими характеристиками пациенток 3 групп. Однако численно в 1-й группе возраст больных был выше по сравнению с таковым в других группах, преобладали пациентки с тяжелыми стадиями заболевания.

ИГХ-исследование

У 16 (36,3%) из 44 пациенток с СКК была изучена взаимосвязь между экспрессией молекул межклеточной адгезии E-кадгерина, α - и β -катенинов, а также молекулы Нег-2/неи и особенностями клиничко-морфологической картины заболевания с помощью ИГХ-исследования (табл. 2).

Статистически достоверные различия установлены при оценке экспрессии E-кадгерина и β -катенина у пациенток без возврата заболевания по сравнению с результатами, полученными у больных, возврат болезни у которых был отмечен спустя 12 мес после проведения первичного лечения ($p = 0,002$ и $p = 0,01$ соответственно), а также экспрессии α -катенина у пациенток с ранними стадиями заболевания по сравнению с больными, находящимися на тяжелых стадиях ($p = 0,02$).

Лечение

Лечение пациенток с СКК осуществляли согласно стадии заболевания. В 26 (59,1%) случаях больным проводили комбинированную терапию, в 7 (15,9%) — хирургическое, в 6 (13,6%) — комплексное, в 5 (11,4%) — лучевое лечение.

Почти у всех (5 из 7) пациенток с Ia стадией заболевания лечение ограничивалось только выполнением хирургических вмешательств различного объема: экстирпация матки с придатками, экстирпация матки с придатками в сочетании с двусторонней подвздошной лимфаденэктомией, расширенная экстирпация матки с придатками. Только 2 больные в послеоперационном периоде получали дистанционную лучевую терапию (ЛТ) на область малого таза (суммарная очаговая доза — СОД 46 Гр).

При Ib и Ic стадиях болезни в основном проводили комбинированное лечение (послеоперацион-

Таблица 2. Связь экспрессии E-кадгерина, α- и β-катенинов с клинико-морфологическими признаками СКК

	Экспрессия							
	E-кадгерин		α-катенин		β-катенин		Her-2/neu	
	+	-	+	-	+	-	-/+	+++
СКК	9 (56,2)	7 (43,7)	12 (75)	4 (25)	12 (75)	4 (25)	14 (87,5)	2 (12,5)
Стадия								
Ia–Ic	8 (50)	3 (6,25)	11 (68,9)*	0 (0)	10 (62,5)	1 (6,25)	11 (68,9)	0 (0)
IIa–IIIa	1 (6,25)	4 (25)	12 (75)	4 (25)	2 (12,5)	3 (18,8)	3 (18,8)	2 (12,5)
Время возврата болезни, годы								
< 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 1	0 (0)	5 (100)	2 (40)	3 (60)	1 (20)	4 (80)	4 (80)	1 (20)
Нет возврата	9 (90)*	1 (10)	9 (90)	1 (10)	10 (100)*	0 (0)	9 (90)	1 (10)

Примечание. Представлено число больных (в скобках – процент). «+» – экспрессия молекул межклеточной адгезии; «-» – потеря/отсутствие экспрессии молекул межклеточной адгезии; «-/+» – отсутствие экспрессии Her-2/neu; «+++» – сверхэкспрессия Her-2/neu; *статистически достоверные показатели ($p < 0,05$).

ная дистанционная разовая очаговая доза – РОД 2 Гр, СОД 42–44 Гр и сочетанная ЛТ – РОД 2 Гр, СОД 62–64 Гр – на область малого таза) и только в 2 случаях – хирургическое.

При распространении опухолевого процесса за пределы тела матки (II–IV стадии) применялось комбинированное и комплексное лечение с использованием ЛТ и химиотерапии (ХТ) по схеме САР (цисплатин, циклофосфан, доксорубин), в 5 случаях отмечено использование эндокринной терапии. Одной пациентке с IIIb стадией была проведена только сочетанная ЛТ (РОД 2 Гр, СОД 30 Гр).

Выживаемость больных СКК

Пяти- и 10-летняя общая выживаемость пациенток с СКК эндометрия составила 60,4 и 47,7% соответственно (рис. 1), безрецидивная – 58,4 и 46,1% (рис. 2).

Вследствие малого числа наблюдений не представлялось возможным проанализировать связь между изменением экспрессии молекул межклеточной адгезии и молекулы Her-2/neu и выживаемостью больных СКК с использованием статистических методов.

Вместе с тем была выполнена оценка показателей 5- и 10-летней общей выживаемости пациенток в зависимости от стадии заболевания. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных с ранними стадиями составила 74,6 и 61,2% соответственно, с поздними – 37,2 и 24,1%, безрецидивная – 79,1 и 32,6 и 67,8 и 21,8% соответственно.

Обсуждение

По различным данным, частота встречаемости СКК колеблется от 1 до 6% и в среднем составляет 4–6% в исследованиях с наибольшим количеством наблюдений [4]. В нашем исследовании доля СКК составила 38,6%, что соответствует данным литературы [1].

Заболевание на ранних стадиях диагностировано у 21 (47,7%) пациентки. Агрессивное течение СКК эндометрия подтверждено исследованиями многих авторов. Так, V.M. Abele и соавт. [5] в наи-

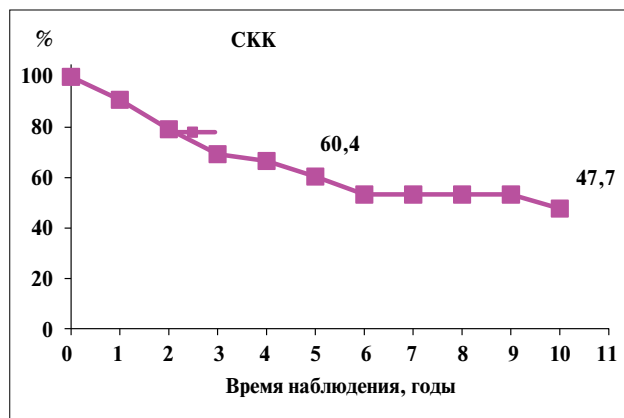


Рис. 1. Пяти- и 10-летняя общая выживаемость больных СКК

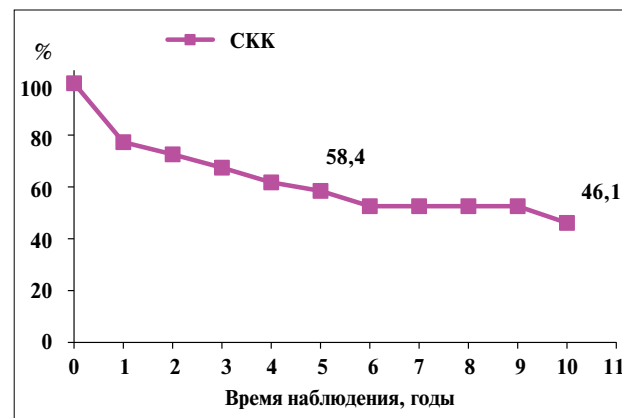


Рис. 2. Пяти- и 10-летняя безрецидивная выживаемость больных СКК

большем по численности исследовании ($n=181$) отметили низкую 5-летнюю выживаемость больных СКК эндометрия (43%). Для пациенток с I стадией заболевания этот показатель составляет 54–72%, а со II стадией – 27–59%. Согласно результатам ретроспективного анализа, основанного на изучении 38 случаев СКК, в течение периода наблюдения, медиана которого составила 36,5 мес, у 42% больных произошел возврат заболевания (медиана времени до развития заболевания – 18,4 мес) [6]. При выявлении СКК риск развития рецидива заболевания повышается [7]. Стадирование по классификации FIGO является наиболее значимым прогностическим фактором для пациенток с различными стадиями РЭ [8]. По мнению G. Pitson и соавт. [9], результаты гистологического исследования послеоперационного материала и выставленной хирургической стадии обеспечивают более реальную оценку прогноза, чем использовавшееся ранее клиническое стадирование. Вместе с тем ряд исследователей [10] утверждают, что клиническое стадирование не теряет свою важность в предоперационной оценке и планировании объема хирургического вмешательства.

Изменения E-кадгерин/ β -катенинового комплекса ассоциировались с инвазивностью, повышением степени злокачественности, поздними стадиями и неблагоприятным прогнозом при многих злокачественных новообразованиях [11, 12]. В исследовании P. Athanassiadou и соавт. [13] отсутствие экспрессии β -катенина отмечено у 20 (90,9%) пациенток с неэндометриоидной карциномой. Авторами также выявлена корреляция отсутствия экспрессии этого маркера с увеличением стадии у 21 (95,4%) больной эндометриальной карциномой, увеличением степени злокачественности – у 46 (68,6%), наличием метастазов в ЛУ – у 17 (100%) пациенток. В работе Y.T. Kim и соавт. [14] изучена экспрессия E-кадгерина, α -, β -, γ -катенинов и проведена сравнительная параллель полученных данных с различными клинико-морфологическими факторами и выживаемостью больных. Авторами отмечены отсутствие экспрессии одного или более компонентов катенин-кадхеринового комплекса у 57,6% (19 из 33) больных эндометриальной карциномой и значительная корреляция экспрессии E-кадгерина с экспрессией катенинов у 42,4% пациенток.

Тактика ведения больных СКК заключается в комплексном лечении, включающим выполнение оперативного вмешательства в объеме радикальной гистераднексэктомии с подвздошной лимфаденэктомией, оментэктомией, цитологическим исследованием брюшной полости и биопсией подозрительных участков брюшины [1, 15], а также проведение адъювантной терапии с использованием ЛТ или ХТ и их сочетания [16–18]. Большинство авторов применяют тазовоабдоминальное облучение, хотя результаты его порой неоднозначны (60% рецидивов возникает вне зоны облучения) [19]. В качестве схем ХТ исследовали различные режимы и составляющие, однако большинство работ проводили среди групп больных с какой-либо одной определенной стадией заболевания, поэтому оценка эффективности лечения представляется крайне затруднительной. Видимо, ХТ при этой опухоли должна быть тождественна таковой при СКК яичников и содержать препараты платины и доксорубицина [5, 20]. Также проводятся работы по использованию паклитаксела, эффективность которого была продемонстрирована при лечении СКК яичников. Вариант терапии пациенток с СКК по данным настоящего исследования определялся стадией заболевания. Несмотря на то, что на сегодняшний день стандартизированные подходы к лечению больных СКК отсутствуют, выполненный объем вмешательства и послеоперационное лечение соответствовали опубликованным в литературе данным.

В настоящем исследовании 5- и 10-летняя общая выживаемость пациенток составила 60,4 и 47,7%, безрецидивная – 58,4 и 46,1% соответственно, что значительно ниже по сравнению с выживаемостью больных эндометриоидной карциномой [21]. Общая 5- и 10-летняя выживаемость пациенток с ранними стадиями составила 74,6 и 61,2%, с поздними – 37,2 и 24,1%, безрецидивная – 79,1 и 67,8 и 32,6 и 21,8% соответственно.

Заключение

Проведенный анализ показал, что СКК характеризуется неблагоприятным течением, низкой выживаемостью, частым возвратом болезни и нарушением экспрессии E-кадгерин/ β -катенинового комплекса. Отсутствие экспрессии E-кадгерина и β -катенина отмечено, соответственно у 100 и 80% пациенток с возвратом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Craighead P.S., Sait K., Gavin C.S. et al. Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994. *Gynecol Oncol* 2000;77:248–53.
- Toft D., Gorski J.A. Receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Nat Acad Sci USA* 1966;55(6):1574–81.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- Cowles T.A., Magrina J.F., Masterson B.J. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66(3):413–6.
- Abeler V.M., Vergote I.B., Kjørstad K.E. et al. Clear-cell carcinoma of the endometrium. Prognostic and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740–7.
- Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I–IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1272–6.
- Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки. *Практ онкол* 2004;5(1).
- Васильева Е.В., Белианин В.Л. Серозная аденокарцинома: критерии морфологического диагноза и иммуногистохимия. *Арх патол* 2005;67(2):25–7.
- Pitson G., Colgan T., Levin W. et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;15;53(4):862–7.
- Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И. и др. Современные представления о лечении рака тела матки. *Сиб онкол журн* 2007;65–8.
- Wijnhoven B.P., Dinjens W.N., Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg* 2000;87(8):992–1005.
- Stefansson I.M., Salvensen H.B., Akslen L.A. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1242–52.
- Athanassiadou P., Athanassiades P., Grapsa D. et al. The prognostic value of PTEN, p53 and β -catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int Gynecol Cancer* 2007;697–704.
- Kim Y.T., Choi E.K., Kim J.W. et al. Expression of E-cadherin and ξ -, β -, γ -catenin proteins in endometrial carcinoma. *Yonsei Med J* 2002;43:701–11.
- Ciriano F.D., Robboy S.J., Dodge R.K. et al. The outcome of stage I–II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:55–65.
- Carey M.S., O'Connell G.J., Johanson C.R. et al. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):138–44.
- Marchetti D.L., Caglar H., Driscoll D.L. et al. Pelvic radiation in stage I endometrial adenocarcinoma with high-risk attributes. *Gynecol Oncol* 1990;37(1):51–4.
- Smith R.S., Peters W.A., Drescher C.W. Cisplatin, doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide followed by radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1677–82.
- Ткачева Н.Ю. Рецепторы прогестерона в матке в норме и при опухолевом росте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
- Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Baillieres. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2001;15(3):433–46.
- Abeler V.M., Vergote I.B., Kjørstad K.E. et al. Clear-cell carcinoma of the endometrium. Prognostic and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78(8):1740–7.