



Adénosarcomes mullériens de l'utérus – référentiels de prise en charge du GSF-GETO/NETSARC+ et du groupe TMRG

Andy Karabajakian^{1,2}, Catherine Genestie³, Pierre Meeus^{2,4}, Frédéric Guyon⁵, Carmen Llacer Moscardo⁶, Sabrina Croce⁷, Sophie Taieb⁸, Florence Duffaud⁹, Patricia Pautier¹⁰, Isabelle Ray-Coquard^{1,2}, Jean-Yves Blay^{1,2}

Reçu le 5 octobre 2022
Accepté le 24 avril 2023
Disponible sur internet le :
16 mai 2023

1. Centre Léon-Bérard, département d'oncologie médicale, 69008 Lyon, France
2. Université Claude-Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France
3. Gustave-Roussy cancer campus, service de biopathologie, 94805 Villejuif, France
4. Centre Léon-Bérard, département de chirurgie oncologique, 69008 Lyon, France
5. Institut Bergonié, département de chirurgie oncologique, 33076 Bordeaux, France
6. Institut du cancer de Montpellier (ICM), département de radiothérapie oncologique, 208, avenue des Apothicaires, parc euromédecine, 34298 Montpellier cedex 5, France
7. Institut Bergonié, département de biopathologie, 33076 Bordeaux, France
8. Centre Oscar Lambret, département de radiologie, 59000 Lille, France
9. AP-HM, hôpitaux universitaires de Marseille Timone, département d'oncologie médicale, 13005 Marseille, France
10. Gustave-Roussy Cancer Campus, département d'oncologie médicale, 94805 Villejuif, France

Correspondance :
Auteur correspondant.
patricia.pautier@gustaveroussy.fr

Mots clés
Adénosarcome
Sarcome utérin
Rareté
Perspectives

■ Résumé

L'adénosarcome utérin est une tumeur maligne rare biphasique composée à la fois d'un composant cellulaire stromal sarcomateux et de cellules épithéliales bénignes. Le stade de la maladie est déterminé par l'invasion du myomètre et le degré d'extension extra-utérine et utilise la classification FIGO. Les facteurs histopronostiques les plus importants sont l'existence d'un « *sarcomatous overgrowth* » (SO) défini par un contingent sarcomateux occupant plus de 25 % du volume de la tumeur (directement corrélé au grade de la maladie), la présence d'une composante hétérologue et/ou de haut grade. Les adénosarcomes de stade I sans sur-représentation sarcomateuse ont un bon pronostic, avec une survie globale à cinq ans proche de 80 %. La résection chirurgicale complète est préconisée pour les stades localisés. La place de l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie adjuvante n'est pas établie. Les rechutes doivent, dans la mesure du possible, être à nouveau traitées chirurgicalement, avec l'objectif d'une résection complète. Dans les stades avancés inopérables ou métastatiques, l'hormonothérapie est une option importante pour les adénosarcomes de bas grade avec surexpression des récepteurs d'œstrogènes et/ou de progestérone. Pour les tumeurs de haut grade, les chimiothérapies de référence sont les

associations à base de doxorubicine, bien qu'une approche intégrée de la chirurgie et des traitements systémiques doivent également être envisagée dans ce contexte.

Keywords

Adenosarcoma
Uterine sarcoma
Rarity
Perspectives

■ Summary

Uterin adenosarcoma: French Guidelines of the French Sarcoma Group and the Rare Gynecologic Tumor Group

Uterine adenosarcoma is a very rare malignancy defined as a biphasic tumor composed of both benign epithelial component and a malignant sarcoma component. The stage of the disease is determined by the presence of myometrial invasion and the extent of extra-uterine disease. The most important histopronostic factors are the existence of a sarcomatous overgrowth defined by a sarcomatous contingent occupying more than 25 % of the volume of the tumor (directly correlated to the grade of the disease), the presence of a heterologous and/or a high-grade component. Stage I adenosarcomas without sarcomatous overgrowth have a good prognosis, with an overall 5-year survival of up to 80 %. In localized disease, complete surgical removal is recommended. The role of hormone therapy, chemotherapy and adjuvant radiotherapy is not established. If possible, relapses should be re-treated surgically, with the aim of achieving complete resection. In the advanced inoperable or metastatic setting, hormone therapy is an option for low-grade adenosarcomas with estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) overexpression. For high-grade tumors, the standard chemotherapies are doxorubicin-based combinations, although an integrated approach of surgery and medical treatment should also be considered in this setting.

Introduction

Les adénosarcomes mullériens de l'appareil génital féminin sont des tumeurs malignes rares, décrites à l'origine en 1974 par Clement et Scully dans l'utérus, le site d'origine le plus fréquent, mais pouvant également se développer dans des localisations extra-utérines, notamment le col de l'utérus, l'ovaire, le vagin, la trompe de Fallope et la séreuse intestinale [1]. Les adénosarcomes utérins représentent 5 à 9 % des sarcomes utérins et environ 0,2 % de tous les cancers utérins [1]. Ces cancers sont le plus souvent diagnostiqués chez les femmes ménopausées, mais ils sont également observés chez les adolescentes et les jeunes femmes [2]. Il s'agit d'une tumeur biphasique comportant une composante épithéliale bénigne combinée à une composante stromale maligne généralement de type stromal endométrial de bas grade [3-6]. Les tumeurs qui présentent une sur-représentation sarcomateuse (*sarcomatous overgrowth*) (définie comme des composants sarcomateux occupant au moins 25 % du volume total de la tumeur), une composante hétérologue et/ou de haut grade ont une issue plus défavorable [3,4]. Cependant, la distinction bénin/malin peut être complexe à apprécier [3]. Typiquement, les adénosarcomes utérins sont des tumeurs polypoïdes qui proviennent de l'endomètre et peuvent faire saillie à travers l'orifice cervical. Il peut être difficile de poser un diagnostic définitif à partir d'une petite biopsie. Ils sont généralement de bon pronostic,

à l'exception des tumeurs profondément invasives ou de celles qui présentent une sur-représentation sarcomateuse de haut grade. Les adénosarcomes extra-utérins présentent également un risque plus élevé de récurrence [3,4]. En raison de leur rareté, il est difficile d'évaluer de manière précise leur pronostic.

Épidémiologie

Dans une grande étude basée sur le registre SEER, qui comprenait 544 patientes atteintes d'adénosarcomes utérins collectés sur 18 ans, la plupart des patientes avaient entre 40 et 65 ans au diagnostic, 38 % ayant plus de 65 ans et 10 % moins de 40, sans différence selon l'ethnicité [7]. Ces tumeurs peuvent survenir dans toutes les tranches d'âge mais le plus souvent après la ménopause.

En termes de facteurs de risque, quelques cas d'adénosarcomes ont été rapportés chez des femmes sous tamoxifène ou présentant une hyperœstrogénie endogène [8,9]. En dehors de ces cas relativement peu nombreux, aucun facteur de risque spécifique n'a été retenu. L'endométriose semble être un facteur de risque, en particulier pour des adénosarcomes extra-utérins. Dans une étude portant sur 1000 patientes présentant une endométriose avérée, l'incidence observée de cancer était de 5,5 %, avec en particulier des cas de carcinomes endométrioïdes, mais également des carcinomes à cellules claires et d'adénosarcomes [10]. Le mécanisme moléculaire menant à cette

transformation maligne n'est pas élucidé. Un dommage répété de l'ADN dû au stress oxydatif causé par les menstruations et la surcharge en fer qui en résulte pourrait être impliqué [11].

Présentation clinique

En général, les adénosarcomes utérins se présentent sous la forme d'une masse polypoïde dans la cavité utérine [3,4]. Les métrorragies constituent le symptôme le plus fréquent, mais certaines patientes présentent de simples pertes vaginales, une augmentation du volume utérin ou des douleurs pelviennes, notamment pour les adénosarcomes ovariens, qui peuvent atteindre une taille de 50 cm [12]. À l'examen, les patientes présentent une masse polypoïde faisant saillie à travers un orifice cervical dilaté et peut être confondue avec des polypes cervicaux ou endométriaux bénins, parfois une hypertrophie de l'utérus [3,4]. Sur l'IRM, on retrouve typiquement une cavité endométriale distendue par une masse polypoïde avec des composants solides et une intensité de signal élevée par rapport au myomètre sur les deux séquences, de petites zones kystiques et un rehaussement similaire au myomètre après administration de gadolinium [13]. Environ 20 à 30 % des adénosarcomes surviennent dans des sites extra-utérins, notamment le vagin, les trompes de Fallope, le cul-de-sac de Douglas et l'ovaire ; ils n'ont pas de caractéristiques cliniques spécifiques et sont diagnostiqués en anatomopathologie [3,4,14].

L'incidence à dix ans des récidives locales et à distance varie de 14 à 45 % et elle est plus élevée en cas de PS [15,16]. La récurrence est souvent locale mais peut également survenir à distance (notamment au niveau pulmonaire et hépatique). Pour information le nombre de cas enregistrés dans la base NETSARC + 2021 est de 23 (données non publiées).

Anatomopathologie

L'adénosarcome est une tumeur biphasique avec une composante épithéliale bénigne et une composante mésenchymateuse (par définition) d'architecture phyllode, des glandes kystiques et rigides, des projections intra-glandulaires et une condensation stromale péri-glandulaire où les cellules sont fusiformes avec des atypies cytonucléaires légères à modérées et un index mitotique modéré. Ces cellules fusiformes entourent les glandes sous forme de manchettes péri-glandulaires [3,4]. À faible grossissement, la tumeur peut ressembler à une tumeur phyllode du sein [3]. La composante mésenchymateuse d'un sarcome stromal de bas grade, le Ki67 étant généralement inférieur à 5 %, peut aller jusqu'à 20 % dans les manchettes péri-glandulaires. Selon les critères de l'OMS, les mitoses sont à rechercher au sein de la condensation péri-glandulaire et un taux de mitoses d'au moins deux pour dix champs est nécessaire pour poser le diagnostic d'adénosarcome.

La plupart des adénosarcomes contiennent des éléments mésenchymateux homologues, l'élément stromal le plus courant ressemblant au sarcome stromal de l'endomètre [3]. La

présence de sarcome indifférencié est relativement rare. Environ 25 % des adénosarcomes ont des composants hétérologues avec une prédominance de rhabdomyoblastes, mais une variété d'autres sous-types sarcomateux a été rapportée, y compris le chondrosarcome et le liposarcome. La nécrose, l'invasion myométriale et lymphovasculaire ont été observés dans 35 %, 16-74 % et 9-16 % des cas, respectivement [16].

La présence d'une PS est directement liée au grade de la maladie et souvent associée à une invasion profonde du myomètre et des vaisseaux sanguins [3,4,17].

Une relecture par un pathologiste EXPERT du réseau REPPS doit être systématique.

Immunohistochimie (IHC)

Les adénosarcomes expriment souvent CD10 (7-100 %) et WT1 (79 %), comme dans les tumeurs stromales de l'endomètre. En cas de sur-représentation sarcomateuse, l'expression des récepteurs hormonaux est perdue et le p53 peut montrer une expression aberrante, témoin d'une mutation de TP53. D'autres marqueurs positifs peuvent être la vimentine (86 %), l'actine des muscles lisses (50-68 %), la desmine (32-62,5 %), le CD34 (35 %), la calrétinine (12 %) et la cytokeratine AE1/3 (25-27 %) [18]. Un adénosarcome peut montrer une composante hétérologue de rhabdomyosarcome avec expression de desmine, myogénine et MyoD1.

La composante épithéliale exprime généralement la cytokératine, l'EMA, les récepteurs des œstrogènes et les récepteurs de la progestérone. Le marquage pour le récepteur d'œstrogènes et le récepteur de progestérone varie selon les études de 15 % à 95 % et la perte d'expression du récepteur d'œstrogènes et du récepteur de progestérone semble associée à une PS [18]. Cependant, la valeur pronostique de l'expression du récepteur d'œstrogènes et du récepteur de progestérone n'a pas encore été établie. La surexpression du PDGFR- α et l'expression de la β -caténine ont été retrouvées dans la plupart des adénosarcomes [19,20].

Biologie moléculaire

La rareté de ces tumeurs explique le manque de données de biologie moléculaire dans la littérature. Actuellement, aucune différence dans le profil mutationnel entre les adénosarcomes avec ou sans sur-représentation sarcomateuse n'a été décrite, même si les cas avec sur-représentation sarcomateuse présentent un taux plus élevé de variations de nombre de copies des gènes [21,22].

L'amplification des gènes MDM2 et CDK4 ainsi que des altérations de la voie PIK3CA/AKT/PTEN sont couramment observées. Les mutations TP53, même rares, sont souvent liées à une surreprésentation sarcomateuse et, par conséquent, sont associées à un tableau clinique plus agressif [22]. Il existe une mutation tumorale de DICER1 dans environ 1/4 des cas [23].

TABLEAU I
Classification FIGO 2009 des adénosarcomes utérins

T1	Stade IA	Tumeur limitée au corps utérin
T1a	Stade IA	Tumeur limitée à la muqueuse de l'endomètre ou l'endocol
T1b	Stade IB	Tumeur ne dépassant pas la moitié du myomètre
T1c	Stade IC	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
T2	Stade II	Tumeur étendue au pelvis
T2a	Stade IIA	Atteinte annexielle
T2b	Stade IIB	Extension au tissu pelvien extra-utérin
T3	Stade III	Tumeur étendue à l'abdomen
T3a	Stade IIIA	Extension abdominale sur 1 seul site
T3b	Stade IIIB	Extension abdominale sur plus de 1 site
N1	Stade IIIC	Métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique
T4	Stade IV	Localisation ou métastases à distance
T4	Stade IVA	Extension à la vessie et/ou au rectum
M1	Stade IVB	Métastases à distance incluant les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux

Stadification

Un système de classification des adénosarcomes utérins a été établi par la FIGO en 2009 (*tableau I*). La présence d'une invasion du myomètre ainsi que l'extension extra-utérine déterminent le stade de la maladie. La majorité des patientes (73-82 %) sont diagnostiquées à un stade I [1]. Au-delà de la stadification chirurgicale, L'IRM et le scanner TAP (si suspicion de stade II et plus) sont les examens de référence pour une stadification complète.

Pronostic

Les facteurs pronostiques incluent la sur-représentation sarcomateuse, l'invasion lymphovasculaire, une histologie de haut grade, les éléments hétérologues, un stade plus élevé de la maladie et l'âge avancé [11,24,25]. La profondeur de l'invasion myométriale et la propagation extra-utérine sont considérées comme les facteurs pronostiques les plus importants.

Dans l'étude basée sur le registre SEER incluant 544 cas d'adénosarcomes, la majorité des femmes avaient des tumeurs de stade I et seulement 11 % étaient de stade III ou IV au moment du diagnostic [11]. Parmi les femmes atteintes d'une maladie de stade I dont la profondeur d'invasion était connue, 41 % présentaient une invasion du myomètre, dont 6 % dans la moitié externe. La survie à cinq ans pour un adénosarcome utérin de stade 1A était de 84 % [11]. La survie à cinq ans était

respectivement de 69 % pour les IB, 63 % pour les IC, 69 % pour les stades II, 48 % pour les stades III 48 % et 15 % pour les stades IV (11). Dans cette étude, l'impact de la sur-représentation sarcomateuse n'a pas été évalué contrairement à l'étude du GOG sur 31 patientes qui confirme le caractère de mauvais pronostic puisque le taux de récurrence était de 44 % en cas de sur-représentation sarcomateuse, contre 14 % [16].

Traitement de la maladie localisée (figures 1 et 2)

Chirurgie

Le traitement standard des adénosarcomes utérins est l'hystérectomie avec salpingectomie bilatérale [26,27]. L'hystérectomie est élargie uniquement en cas d'invasion stromale du col. En raison de l'incidence de l'atteinte des annexes et des ovaires (17 % et 8 % respectivement), ainsi que de l'expression fréquente des récepteurs d'œstrogènes et des récepteurs de progestérone, l'ovariectomie bilatérale est fortement recommandée [5,28]. Une résection conservatrice utérine (résection du polype et de son pied) peut être envisagée en cas de désir de préservation de la fertilité chez des femmes très sélectionnées en âge de procréer, sans invasion du myomètre, sans sarcome de haut grade et sans sur-représentation sarcomateuse [29], en partageant les incertitudes sur la pertinence de cette approche avec la patiente. Dans tous les cas, les

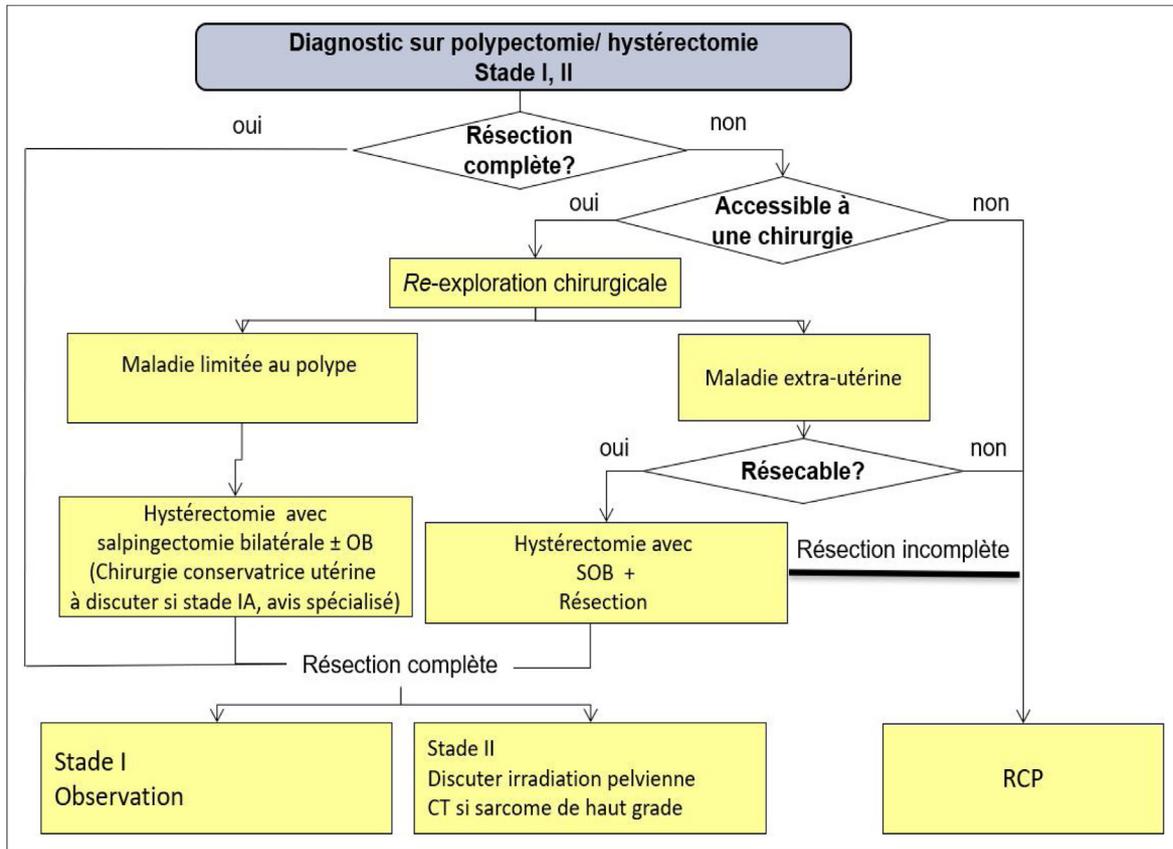


FIGURE 1

Algorithme de prise en charge thérapeutique des stades I et II. SOB : salpingo-ovariectomie bilatérale ; OB : ovariectomie bilatérale ; CT : chimiothérapie

décisions de traitement doivent être individualisées en fonction de l'âge et des paramètres clinicopathologiques. L'incidence de l'atteinte ganglionnaire est faible, estimée à environ 3 % des cas [30], la lymphadénectomie ne doit donc pas être systématique.

Radiothérapie adjuvante

Il n'y a pas de données sur l'efficacité de la radiothérapie dans les adénosarcomes utérins.

Elle n'est pas recommandée pour les stades I complètement réséqués. Dans une série historique de 100 patientes, une rechute est survenue chez 23 patientes en moyenne après 3,4 ans (0,5 à 9,5 ans) du diagnostic, la plupart des rechutes étant locales [15]. Le seul facteur associé à la récurrence locale était la présence d'une invasion du myomètre, ce qui pourrait soulever la question du rôle de la radiothérapie ou de la curiethérapie pelvienne adjuvante dans cette situation.

Chimiothérapie néo-adjuvante

Le rôle de la chimiothérapie au stade localisé n'est pas bien établi. Compte tenu de leur rareté, aucun essai thérapeutique prospectif dédié aux adénosarcomes évaluant le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'a été publié. Nous

ne disposons que de données d'essais cliniques incluant différents sous-types de sarcomes utérins. Il existe des cas isolés rapportés dans la littérature suggérant un bénéfice en survie sans-rechute avec l'utilisation de schémas divers de bi-chimiothérapie comme la doxorubicine/ifosfamide, doxorubicine/cisplatine, gemcitabine/docetaxel, ou des mono-chimiothérapies comme la doxorubicine liposomale, la doxorubicine seule, etc. [5,24,31].

Bien que la chimiothérapie adjuvante ne soit pas recommandée en systématique, elle pourrait être discutée et proposée dans des essais thérapeutiques randomisés dédiés chez des patientes à haut risque de rechute en présence d'un morcellement ou d'une composante de haut grade pour les stades I-II. À l'inverse, pour les patientes à faible risque de rechute, la surveillance seule est recommandée [32].

Hormonothérapie

L'expression des récepteurs d'œstrogènes/récepteurs de progestérone ((par analogie avec d'autres tumeurs) seuil $\geq 10\%$) pourrait être un biomarqueur prédictif de la réponse

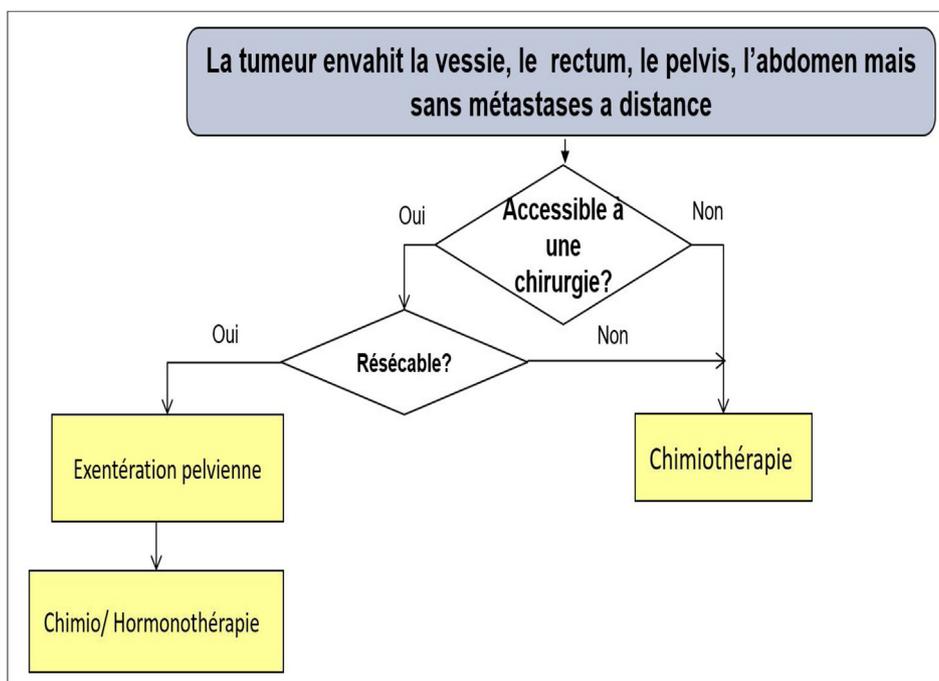


FIGURE 2

Algorithme de prise en charge thérapeutique des stades III-IVA

à l'hormonothérapie, en analogie avec les autres types de tumeurs du stroma endométrial de bas grade.

Les preuves d'utilité se limitent à quelques cas et séries rapportées dans la littérature que ce soit en situation adjuvante ou métastatique [25].

L'hormonothérapie (anti-aromatase ; analogue LH-RH, progestatifs...) ne doit être envisagée que dans les cas de tumeur de bas grade, récepteurs d'œstrogènes/récepteurs de progestérone positif. Comme dans les sarcomes stromaux de l'endomètre de bas grade, le tamoxifène est contre-indiqué.

Traitement de la maladie avancée/ métastatique (figure 3)

La prise en charge des adénosarcomes avancés/métastatiques est le plus souvent médicale (chimiothérapie et/ou hormonothérapie), même si la chirurgie peut être une option dans certains cas sélectionnés. La radiothérapie joue un rôle uniquement palliatif. Dans une série de 13 cas de patientes en rechute, six patientes avaient une maladie limitée à l'abdomen ou au pelvis et ont bénéficié d'une résection chirurgicale. Le délai avant la deuxième récurrence était de 29,7 mois, contre 12,7 mois pour les patientes traitées uniquement par un traitement systémique, ce qui suggère qu'une cytoréduction secondaire peut être bénéfique dans certains cas sélectionnés [26]. La majorité des patientes avec une maladie mesurable (N = 11/13) ont reçu une chimiothérapie, une hormonothérapie ou une radiothérapie complémentaire [26].

Quand elle est possible, la résection des oligométastases doit être envisagée.

L'hormonothérapie doit être envisagée uniquement pour les tumeurs de bas grade positives aux récepteurs d'œstrogènes/récepteurs de progestérone. Des cas de réponses prolongées de dix mois à sept ans ont été rapportés dans la littérature [5,33-36]. Les agents les plus utilisés sont les progestatifs (acétate de mégestrol, médroxyprogestérone, diénogest), les agonistes de la GnRH (leuprolide) et les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole).

La chimiothérapie recommandée est celle utilisée dans les sarcomes des tissus mous. Des réponses ont été décrites avec la doxorubicine seule [14,26,37-39], l'association gemcitabine/docetaxel [26,40] et la trabectedine [41].

Plus récemment, une étude rétrospective sur 78 patientes a montré un bénéfice en survie sans-progression (15,4 mois) avec l'association doxorubicine/ifosfamide par rapport à d'autres combinaisons à base de doxorubicine (5,0-6,5 mois) [42].

Perspectives

Les adénosarcomes sont des tumeurs rares et ne représentent que 5 % des sarcomes utérins et sont donc difficiles à étudier dans le cadre d'essais cliniques prospectifs et il est peu probable que des essais puissent être menés exclusivement dans cette pathologie. Cependant, les patientes atteintes d'adénosarcomes avec sarcome stromal de l'endomètre pourraient être incluses dans des études sur les sarcomes stromaux de l'endomètre,

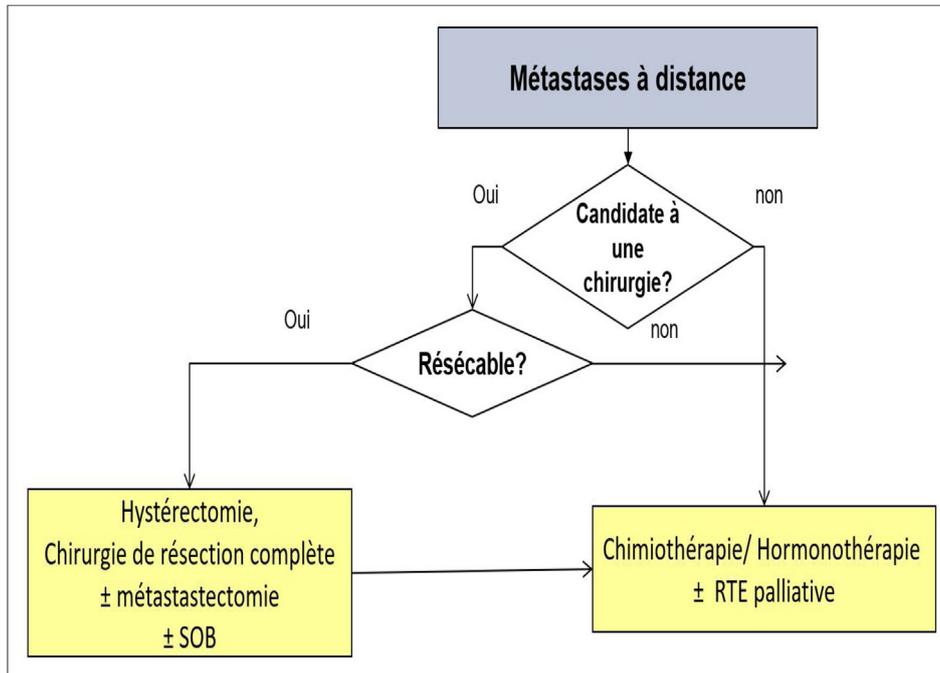


FIGURE 3
Algorithme de prise en charge thérapeutique des stades VB/rechutes. SOB : salpingo-ovariectomie bilatérale ; RTE : radiothérapie

mais elles devraient être stratifiées. Il n'est pas possible de faire des recommandations fondées sur des preuves fortes concernant le traitement des maladies métastatiques étant donné leur rareté. Il est recommandé de les prendre en charge en fonction du contingent mésenchymateux. Ainsi, des cas de rémissions durables sous hormonothérapie sont rapportés dans la littérature lorsqu'il existe un contingent de bas grade avec expression des récepteurs hormonaux, et des réponses à la chimiothérapie recommandée dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous ont été décrites dans les adénosarcomes avec contingent sarcomateux de haut grade. Un enregistrement de toutes ces patientes de manière prospective dans un registre des tumeurs

gynécologiques rares afin de recueillir l'histoire naturelle de la maladie de manière prospective serait utile. Il est nécessaire d'explorer les altérations moléculaires de cette maladie rare afin d'améliorer la prise en charge des patientes avec des traitements médicaux plus adaptés.

Déclaration de liens d'intérêts : Patricia Pautier : Funded Research : PharmaMar, Onxeo, Consulting/Advisory Board : Roche, MSD, Astra Zeneca, Pharmamar, GSK, Onxeo.
 Isabelle Ray-Coquard : Funded Research : EU, Astra Zeneca, MSD, BMS, Roche, Honoraria/Expenses : Roche, Novartis, Amgen, MSD, Pharmamar, Astra Zeneca, Mersana, Seagen, GSK, Consulting/Advisory Board : Roche, Novartis, Amgen, MSD, Astra Zeneca, Pfizer, Pharmamar, Mersana, Deciphera, GSK.
 Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Nathanson MJ, Ravi V, Fleming N, et al. Uterine Adenosarcoma: a review. *Curr Oncol Rep* 2016;18:68.
 [2] Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54:355-64.
 [3] Howitt Brooke E QBJ, Carlson Joseph W. Adenosarcoma of uterine corpus. In: board Wcote, editor. *Female genital tumours*. Lyon: IARC; 2020.
 [4] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynaec Oncol* 2010;116:131-9.
 [5] Carroll A, Ramirez PT, Westin SN, et al. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2014;135:455-61.
 [6] De Pinieu G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One* 2021;16(2):e0246958.
 [7] Arend R, Bagaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):305-8.
 [8] Akhavan A, Akhavan Tafti M, Aghili F, Navabii H. Uterine adenosarcoma in a patient with history of breast cancer and long-term

- tamoxifen consumption. *BMJ Case Rep* 2012;19:201219.
- [9] Farhat F, Fakhruddine N. A case of synchronous relapse of breast cancer and uterine müllerian adenocarcinoma post tamoxifen in a premenopausal woman. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:95–7.
- [10] Stern RC, Dash R, Bentley RC, et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:133–9.
- [11] Higashiura Y, Kajihara H, Shigetomi H, et al. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (Review). *Oncol Lett* 2012;4:3–9.
- [12] Eichhorn JH, Young RH, Clement PB, et al. Mesodermal (müllerian) adenocarcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1243–58.
- [13] Yoshizako T, Wada A, Kitagaki H, Ishikawa N, Miyazaki K. MR imaging of uterine adenocarcinoma: case report and literature review. *Magn Reson Med Sci* 2011;10(4):251–4 [Review].
- [14] Huang GS, Arend RC, Sakaris A, Hebert TM, Goldberg GL. Extragenital adenocarcinoma: a case report, review of the literature, and management discussion. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):472–5.
- [15] Clement PB, Scully RE. Müllerian adenocarcinoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21:363–81.
- [16] Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, et al. Adenocarcinoma of the uterus: a gynecologic oncology group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75–88.
- [17] Hallak M, Peipert JF, Heller PB, et al. Müllerian adenocarcinoma of the uterus with sarcomatous overgrowth. *J Surg Oncol* 1992;51:68–70.
- [18] Soslow RA, Ali A, Oliva E. Müllerian adenocarcinomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1013–21.
- [19] Gallardo A, Prat J. Müllerian adenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:27888.
- [20] Kildal W, Pradhan M, Abeler VM, et al. β -Catenin expression in uterine sarcomas and its relation to clinicopathological parameters. *Eur J Cancer* 2009;45:2412–7.
- [21] Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, Djordjevic B, Parra-Herran C. High-grade Müllerian adenocarcinoma: genomic and clinicopathologic characterization of a distinct neoplasm with prevalent TP53 pathway alterations and aggressive behavior. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1513–22.
- [22] Howitt BE, Sholl LM, Dal Cin P, et al. Targeted genomic analysis of Müllerian adenocarcinoma. *J Pathol* 2015;235:37–49.
- [23] de Kock L, Yoon JY, Apellaniz-Ruiz M, et al. Significantly greater prevalence of DICER1 alterations in uterine embryonal rhabdomyosarcoma compared to adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2020;33(6):1207–19.
- [24] Nannini M, Dondi G, Santini D, et al. A single-centre experience on the management of adenocarcinoma: a successful report of an integrated medical and surgical approach. *Clin Med Insights Oncol* 2018;12 [1179554918782477].
- [25] Ulrich UA, Denschlag D. Uterine adenocarcinoma. *Oncol Res Treat* 2018;41:693–6.
- [26] Friedlander ML, Covens A, Glasspool RM, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIg) consensus review for müllerian adenocarcinoma of the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:578–82.
- [27] Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, Mackoul PJ, Aye LM, Rose GS. Uterine adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2001;83(1):89–94. <http://dx.doi.org/10.1006/qyno.2001.6334> [PMID: 11585418].
- [28] Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, et al. Management of uterine adenocarcinomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 2013;129:140–4.
- [29] Lee YJ, Kim DY, Suh DS, et al. Feasibility of uterine preservation in the management of early-stage uterine adenocarcinomas: A single institute experience. *World J Surg Oncol* 2017;15:87.
- [30] Machida H, Nathenson MJ, Takiuchi T, et al. Significance of lymph node metastasis on survival of women with uterine adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;144:524–30.
- [31] Dincer AD, Timmins P, Pietrocola D, et al. Primary peritoneal müllerian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth associated with endometriosis: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:65–8.
- [32] Nathenson MJ, Conley AP. Prognostic factors for uterine adenocarcinoma: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:1093–100.
- [33] Hines BJ, Porges RF, Mittal K, et al. Use of medroxyprogesterone acetate in the treatment of müllerian adenocarcinoma: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;85:192–5.
- [34] Lee SJ, Bae JH, Kim DC, et al. Oral progesterone treatment in a young woman with müllerian adenocarcinoma whose ovary was preserved: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1222–4.
- [35] Gruber TJ, Fabiano AJ, Deeb G, et al. Intracranial meningiomas in patients with uterine sarcoma treated with long-term megestrol acetate therapy. *World Neurosurg* 2011;76 [477.e16-20].
- [36] Tasaka N, Matsumoto K, Satoh T, et al. Therapeutic effect of dienogest on adenocarcinoma arising from endometriosis: a case report. *Springerplus* 2013;2:618.
- [37] Yamagami W, Susumu N, Ninomiya T, et al. A retrospective study on combination therapy with ifosfamide, adriamycin and cisplatin for progressive or recurrent uterine sarcoma. *Mol Clin Oncol* 2014;2:591–5.
- [38] del Carmen MG, Lovett D, Goodman A. A case of Müllerian adenocarcinoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 2003;88:456–8.
- [39] Maeda M, Mabuchi S, Matsumoto Y, et al. Activity of pegylated liposomal doxorubicin for extragenital müllerian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth: a case report and a review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:542–6.
- [40] Verschraegen CF, Arias-pulido H, Lee SJ, et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the axtell regimen. *Ann Oncol* 2012;23:785–90.
- [41] Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET, et al. Clinical benefit of trabectedin in uterine adenocarcinoma. *Med Oncol* 2013;30:501.
- [42] Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, et al. Treatment of recurrent or metastatic uterine adenocarcinoma. *Sarcoma* 2017;2017:4680273.