

Anna M. Czarnecka<sup>1,2</sup>, Paweł Sobczuk<sup>1,3</sup>, Marcin Zdzienicki<sup>1</sup>, Mateusz Spałek<sup>4</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>4</sup>Zakład Radioterapii I, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzienicki M, Spałek M, Rutkowski P. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0050.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Centrum Onkologii  
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: 22 546 20 27; faks: 22 643 93 75  
e-mail: am.czarnecka@coi.pl

## STRESZCZENIE

MPNST jest nowotworem złośliwym nerwów obwodowych, powstającym zazwyczaj w łączności z pniami nerwowymi kończyn i tułowia. Może się rozwinąć *de novo* lub na bazie istniejącego wcześniej nerwiakowłóknaka. Nowotwory tego typu stanowią ok. 5% mięsaków tkanek miękkich. W 90% występują u chorych w 2.–5. dekadzie życia. Głównym czynnikiem ryzyka powstania tego nowotworu jest nerwiakowłóknakowatość typu 1 (choroba von Recklinghausena). W leczeniu nerwiakomięsaka podstawowe znaczenie ma radykalne leczenie chirurgiczne — wycięcie guza w granicach zdrowych tkanek (szerokie wycięcie miejscowe), skojarzone z uzupełniającą radioterapią. W przypadkach choroby uogólnionej podejmuje się paliatywną chemioterapię, opartą na doksorubicynie lub doksorubicynie z ifosfamidem. Poprawę kliniczną po chemioterapii obserwuje się u około 25–30% chorych. Biorąc pod uwagę rozwój badań nad biologią molekularną MPNST, można mieć nadzieję na opracowanie w bliskiej przyszłości inhibitorów, które wykażą u tych chorych skuteczność większą niż typowa chemioterapia. Obecnie u chorych z MNSNT prowadzone są badania kliniczne z pembrolizumabem, nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, peksydartynibem (inhibitor KIT, CSF1R i FLT3) w skojarzeniu z syrolimusem, sapanisertibem (inhibitor TORC 1/2) czy LOXO-195 (inhibitor receptorów neurotroficznych kinaz tyrozynowych NTRK typu 1, 2 i 3).  
**Słowa kluczowe:** złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, MPNST, zespół Recklinghausena, NF1, mięsaki

## ABSTRACT

MPNST is a malignant neoplasm of peripheral nerves, usually arising in connection with nerve trunks of the limbs and torso. It can develop *de novo* or on the basis of an already existing neurofibroma. Such tumors constitute about 5% of soft tissue sarcomas. In 90%, they occur in patients in the 2–5 decade of life. The main risk factor for this cancer is type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease). The radical surgical treatment — tumor excision, within the limits of healthy tissues (wide local excision), combined with adjuvant radiotherapy, is of primary importance in the treatment of MPNST. In cases of metastatic disease, palliative chemotherapy is used, using doxorubicin or doxorubicin with ifosfamide. Clinical improvement after chemotherapy is observed in approximately 25–30% of patients. Considering the development of molecular biology research of MPNST, one can hope for development of inhibitors that show greater effectiveness than typical chemotherapy in these patients in the near future. Currently, clinical trials with pembrolizumab, nivolumab in combination with ipilimumab, pexydartinib (KIT inhibitor, CSF1R and FLT3) in combination with sirolimus, sapanisertib (TORC 1/2 inhibitor) or LOXO-195 (inhibitor of neurotrophic tyrosine kinase inhibitors NTRK type 1, 2 and 3) are performed in MNSNT patients.

**Key words:** malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST, Recklinghausen syndrome, NF1, sarcoma

## Epidemiologia MPNST

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*), wcześniej określany jako *malignant schwannoma* lub *neurofibrosarcoma*, jest rzadkim nowotworem i stanowi ok. 4–5% wszystkich mięsaków. Zachorowalność na MPNST wynosi ok. 0,001% w populacji ogólnej, co w praktyce oznacza, że częstość występowania MPNST wynosi ok. 1:100 000/osób/rok [1, 2]. Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych występują głównie u osób dorosłych, a tylko 10–20% rozwija się u pacjentów w wieku poniżej 20. r. Około połowa przypadków dotyczy chorych z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (zespół Recklinghausena, NF1), w przypadku której MPNST powstają na bazie nerwiakowłókników spłotowatych (*plexiform neurofibroma*). W tej populacji zachorowalność wynosi 0,1%, a całkowite ryzyko rozwoju MPNST — 13–16%. W praktyce oznacza to, że ryzyko rozwoju MPNST u nosicieli mutacji *NF1* jest 4600 razy wyższe niż w populacji ogólnej (0,001%). U mężczyzn nosicieli mutacji *NF1* częstość zachorowania na MNST wzrasta do ok. 80% [2–5]. Mężczyźni i kobiety chorują z podobną częstością, choć u mężczyzn choroba rozwija się wcześniej (średnio o 4 lata) niż u kobiet we wszystkich badanych populacjach (rasa kaukaska, Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, Azjaci). Mediana wieku chorych na sporadyczne MPNST wynosi 30–60 lat, a na MPNST związane z *NF1* — 20–40 lat. Chorobę przerzutową rozpoznaje się w przebiegu leczenia u 40–68% pacjentów, nawrót miejscowy zaś — podobnie — u 40–65% chorych [2, 6, 7].

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych najczęściej zlokalizowane są na kończynach (30% chorych) oraz tułowiu (ok. 50% przypadków; w tym w przestrzeni zaotrzewnowej), ale mogą występować również w innych lokalizacjach, w tym w obszarze głowy i szyi (ok. 20%). Z rzadka występują MPNST wewnątrzczaszkowe niezwiązane z nerwami czaszkowymi. Z kolei przerzuty w przebiegu MPNST najczęściej opisuje się w płucach, opłucnej i kośćcu [2]. Około 11% tego typu nowotworów powstaje w polu wcześniej poddanym napromienianiu. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju MPNST są: istniejące łagodne nerwiakowłókniki typu spłotowatego, wcześniej przeżyta radioterapia, ale także mutacje dziedziczne (mutacje punktowe, mutacje splicingowe, delecje, insercje lub duplikacje), jak również duże delecje i mikrodelecje (< 1,5 Mb) obejmujące cały gen *NF1* wraz z genami sąsiednimi (zwiększają ryzyko nawet do 25%) [1, 4].

## Biologia i genetyka MPNST

Genetyczną cechą zespołu Recklinghausena (inaczej: nerwiakowłóknikowatość typu 1, neurofibroma-

toza typu 1, choroba von Recklinghausena) i guzów MPNST powstających na bazie nerwiakowłókników jest mutacja punktowa lub inne aberracje skutkujące utratą funkcji genu *NF1* (neurofibromina 1) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 17 i kodującego białko o funkcji supresora nowotworów. Gen *NF1* jest dużym genem, mającym długość ponad 350 kpz i obejmującym 60 eksonów, które podlegają alternatywnemu składaniu (splicingowi) prowadzącemu do tkankowo zróżnicowanej ekspresji izoform. W około połowie przypadków schorzenie stanowi wynik nowej mutacji i nie ma charakteru rodzinnego, ale wiąże się z wiekiem ojca, gdyż mutacje powstają jako błędy replikacyjne w mitozie komórek macierzystych spermatocytów I rzędu (spermatogoniów) [8]. Utrata funkcji neurofibrominy skutkuje aktywacją kinazy Ras (*Rat sarcoma*) a następnie jej szlaków efektorowych związanych m.in. z transformacją nowotworową. Stopień aktywacji Ras i zależnych szlaków sygnałowych, a także wrażliwość komórek na ich inhibitory są odwrotnie proporcjonalne do poziomu ekspresji neurofibrominy [9]. Aktywacja kinazy Ras prowadzi do aktywacji dwóch szlaków efektorowych: ścieżki MAPK (Ras/Raf/MEK/Erk) i ścieżki Akt/mTOR, które regulują funkcje komórki, między innymi w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne, takie jak czynniki wzrostu czy chemokiny. Oba te szlaki zostały opisane jako aktywowane w wielu typach mięsaków, w tym także w MPNST. Wykazano m.in., że pozytywne barwienie immunohistochemiczne (IHC) (wysoka ekspresja) białek Akt, mTOR i pS6RP koreluje z krótszym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) chorych z rozpoznaniem MPNST [10]. Dane molekularne stanowią wstępne przesłanki do zastosowania w terapii MPNST inhibitorów tych szlaków, np. inhibitorów mTOR. Leki te w badaniach na liniach komórkowych *in vitro* istotnie hamowały proliferację, migrację i inwazyjność komórek MPNST [10]. Należy mieć na uwadze, że aktywacja ww. szlaków nie tylko jest zależna od braku funkcjonalnej neurofibrominy, ale może także narastać w wyniku aktywujących somatycznych mutacji poszczególnych elementów szlaków lub ich regulatorów [11, 12]. Jeśli uwzględni się złożoność zależności oraz możliwość wystąpienia aktywujących mutacji jednocześnie w wielu genach, stosowanie selektywnych inhibitorów szlaków zależnych od Ras może się okazać nieefektywne w praktyce klinicznej, jak np. w wypadku sorafenibu będącego inhibitorem RAS/Raf [13]. Choć opublikowano pojedyncze przypadki skutecznego leczenia MPNST z wykorzystaniem sorafenibu, w tym w wypadku choroby przerzutowej [14], to badania drugiej fazy zarówno sorafenibu w monoterapii (NCT00217620), jak i w połączeniu z dakarbazyną (S 400 mg BID oraz D 1000 mg/m<sup>2</sup> q3w) nie wykazały wysokiego odsetka odpowiedzi u chorych z MPNST [15]. Wskazuje się, że badania molekularne, w tym mikromacierzowe, mogą być w przyszłości pomocne w ocenie mechaniz-

mów lekooporności i doboru optymalnej terapii dla chorych z MPNST [16]. Pierwsze dane pokazały, że to połączenie inhibitorów różnych kinaz — kanertynibu (inhibitor EGFR, Her2 i ErbB4) i sorafenibu — hamuje proliferację i ogranicza żywotność komórek MPNST, a nie monoterapia sunitynibem, kryzotynibem czy sorafenibem [17]. Choć rozwój cząsteczki kanertynibu nie zakończył się sukcesem klinicznym ze względu na toksyczność, to podejmowane są dalsze próby leczenia celowanego w związku ze zmianami ekspresji genów charakterystycznymi dla MPNST.

W przypadku guzów MPNST badania wykazały stałą fosforylację kinaz MEK (*mitogen-activated protein kinase*) oraz ERK (*extracellular signal-regulated kinases*), co potwierdza aktywację szlaku Ras/Raf/Mek/Erk. Aktywacja kinazy MEK zwiększa inwazyjność, migrację i angiogenezę, a jej doświadczalne wyłączenie hamuje rozwój MPNST w modelu *in vitro* [12, 18]. Zastosowanie inhibitora MEK (PD0325901) skutkowało zahamowaniem wzrostu zarówno nerwiakowłókników splotowatych, jak i MPNST u myszy [19], a aktywność tego inhibitora jest potęgowana przez retinoidy, w tym ATRA (*all-trans retinoic acid*). [20]. Skuteczność inhibitorów MEK została potwierdzona w badaniach *in vitro* również w połączeniu z podwójnym inhibitorem mTOR1/2 INK128 [9]. Pozwala to włączyć inhibitory MEK do grupy potencjalnych leków w zaawansowanych postaciach MPNST wymagających leczenia systemowego. Obecnie planowane jest badanie drugiej fazy SARC031 (NCT03433183) oceniające skuteczność inhibitora MEK — selumetynibu (AZD6244) — w połączeniu z inhibitorem mTOR — sirolimusem — u chorych na MPNST.

Również aktywacja receptorowych kinaz tyrozynowych może wywoływać aktywację ww. szlaków. Spośród regulatorowych kinaz tyrozynowych ważną rolę odgrywa receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego nadekspresja w modelu zwierzęcym była wystarczająca do transformacji nerwiakowłókników w MPNST [21]. Podczas gdy mutacja *NF1* i utrata funkcji neurofibrominy charakteryzuje większość MPNST, to nawet utrata obu alleli *NF1* nie jest wystarczająca do transformacji nowotworowej z łagodnych nerwiakowłókników [22]. Potrzebne są do tego dodatkowe zaburzenia genetyczne lub sygnały z mikrośrodowiska guza. Dotychczas w MPNST opisano liczne zaburzenia genetyczne — stwierdzono w nich średnio 18 aberracji chromosomalnych, wśród których najczęstszych są duplikacje 7p, 8q i 17q i utrata 9p, 11q, 13q lub 17p [23]. Najczęstszymi genami, które ulegają mutacjom w MPNST, są geny *NF1*, *SUZ12* (*polycomb repressive complex 2 subunit*), *EED* (*embryonic ectoderm development*), *TP53* i *CDKN2A* (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*), występujące, odpowiednio, w 87,5%, 56,1%, 32,5%, 40,3% i 75% przypadków [11]. W MPNST zidentyfikowano ponadto liczne aberracje chromosomalne, skutkujące duplikacjami genów:

*BIRC5*, *CCNE2*, *DAB2*, *DDX15*, *EGFR*, *DAB2*, *MSH2*, *CDK6*, *HGF*, *ITGB4*, *KCNK12*, *LAMA3*, *LOXL2*, *MET* i *PDGFRA* oraz delecjami genów: *CDH1*, *GLTSCR2*, *EGR1*, *CTSB*, *GATA3*, *SULT2A1*, *GLTSCR2*, *HMMR*/*RHAMM*, *LICAM2*, *MMP13*, *p16/INK4a*, *RASSF2*, *NM-23H1* i *TP53* [24]. Nieprawidłowości *TP53* lub *SUZ12* występują w około 50% przypadków MPNST, nie są zaś spotykane w zmianach łagodnych, co świadczy o ich pojawieniu się w późniejszym etapie rozwoju guzów. Inaczej jest w przypadku *CDKN2A*, który jest zmutowany w 94% przypadków atypowych nerwiakowłókników i 70% MPNST i najprawdopodobniej bierze udział w transformacji nerwiakowłókników z łagodnych w atypowe [25]. Wykazano, że gen *SPP1* (osteopontyna) wykazuje największą różnicę w ekspresji pomiędzy łagodnymi nerwiakowłóknikami a MPNST (85-krotnie większa ekspresja w MPNST), a jego wyłączenie zmniejsza proliferację i migrację linii komórkowych MPNST. Ponadto, ekspresja *SPP1* jest regulowana przez szlak Wnt, którego rola w progresji do MPNST również została udowodniona [26]. Co zaskakujące, w MPNST, w odróżnieniu od innych typów mięsaków tkanek miękkich (MTM), obserwuje się obniżenie ekspresji wielu genów kodujących białka (mRNA) i mikroRNA. Deregulacja ta wydaje się zależna od inaktywacji białka p53 [27]. Jest to spowodowane także najprawdopodobniej hipermetylacją promotorów genów oraz aktywacją hamujących mikroRNA, takich jak m.in. miR-29c [28, 29]. Wzór hipermetylacji genów został również zaproponowany jako marker diagnostyczny MPNST, a specyficzny wzorzec metylacji (H3K27me3) wyróżnia MPNST od guzów typu *neurofibroma schwannoma*, *nerve sheath myxoma* czy *ganglioneuroma*. Dodatkowo, przypadki sporadycznego MPNST bez inaktywacji epigenetycznej (hipermetylacji) *NF1* przy powtórnej analizie patomorfologicznej okazały się być innym typem MTM lub *cellular schwannoma* [30]. Jeśli uwzględnimy rolę mutacji genów *SUZ12* i *EED*, obiecujące są badania nad lekami celującymi w regulatory epigenetyczne. Inhibitor HDAC (*histone deacetylase*) I/II — romidepsyna (nazwa handlowa: Istodax®) — wykazuje na liniach komórkowych MPNST silny synergizm w połączeniu z podwójnym inhibitorem mTORC 1/2 (INK128) [9]. Pacjenci z MPNST byli włączani do badania drugiej fazy z panobinostatem (nazwa handlowa: Farydak) — nieselektywnym inhibitorem HDAC — jednak lek ten nie wykazał wysokiej aktywności u chorych z MTM, gdyż tylko u 12,5% spośród nich po 6 miesiącach leczenia nie doszło do progresji [31]. Jednocześnie wskazywano, że typowa chemioterapia oparta na ifosfamidzie i doksorubicynie (schemat AI z dawką całkowitą 5 g/m<sup>2</sup> ifosfamidu i 60 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny na cykl) może być skuteczna u chorego na MPNST z opisaną wcześniej utratą H3K27me3 [32].

Spośród genów ulegających amplifikacji w MPNST warto zwrócić uwagę także na topoizomerazę 2A

(*TOP2A*), która bierze udział w replikacji DNA i jest głównym celem działania doksorubicyny, powszechnie stosowanej w leczeniu MTM. Amplifikacja *TOP2A* została potwierdzona w dużej grupie badanych chorych i koreluje z krótszym przeżyciem oraz wystąpieniem przerzutów [33]. Poziom ekspresji *TOP2A* w MPNST może być nawet 24 razy wyższy niż w łagodnych nerwiakowłókniakach i koreluje z wrażliwością na doksorubicynę [34]. Oznaczanie ekspresji *TOP2A* mogłoby być przydatne do określania wrażliwości na chemioterapię i w jej doborze.

Także heterozygotyczne pod względem *NFI* mikrośrodowisko guza bierze udział zarówno w tworzeniu nerwiakowłókniaków splotowatych, jak i w ich złośliwej transformacji poprzez uwalnianie czynników wzrostu, chemokiny i czynniki prozapalne. Dzieje się to za pośrednictwem złożonej sieci interakcji pomiędzy komórkami guza a komórkami stromy. Komórki guza produkują ligand c-KIT i transformujący czynnik wzrostu beta (*TGF-β*, *transforming growth factor β*), które przyciągają — odpowiednio — komórki tuczne i fibroblasty. Te natomiast uwalniają płytkopochodny czynnik wzrostu (*PDGF*, *platelet-derived growth factor*) i czynnik wzrostu śródbłonka (*VEGF*, *vascular endothelial growth factor*), które poprzez rekrutację fibroblastów i komórek endotelium nasilają wzrost guza oraz angiogenezę. Wydzielane autokrynnie chemokiny *CXCR4* i *CXCL12* nasilają progresję tych zmian [1]. Dodatnia ekspresja czynnika odpowiedzi na niedotlenienie (*HIF-1A*, *hypoxia-inducible factor 1*) jest stwierdzana w ok. 75% MPNST i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [35]. Ponadto MPNST charakteryzują się niską ekspresją *PD-L1*, brakiem ekspresji *PD-1* i istotną infiltracją limfocytów *CD8+*, co ogranicza możliwość zastosowania immunoterapii [36]. Aktywacja mikrośrodowiska guza oraz zaburzenia genetyczne występują równocześnie i w przypadku ich współobecności dochodzi do transformacji guzów łagodnych w MPNST.

## Histopatologia

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych powstają z komórek neuroektodermalnych, tzn. z korzeni nerwowych, splotów, nerwów czaszkowych i nerwów obwodowych. MPNST wewnątrzczaszkowe rozwijają się z multipotencjalnych komórek prekursorowych parenchymy mózgowej [2, 3]. Jednoznaczna obecność elementów nerwów lub występowanie guza u chorych z mutacją *NFI* nasuwa podejrzenie MPNST. Jednak w wielu przypadkach ustalenie ostatecznego rozpoznania może być dużo trudniejsze. Analizy wskazują, że nerw, z którego osłonki powstaje guz, udaje się zidentyfikować u nie więcej niż 39–56% chorych z MPNST. W przypadku MPNST obserwuje się także

najwyższy spośród wszystkich MTM odsetek błędnych wstępnych rozpoznań histologicznych — sięgający nawet 78%, jeśli diagnozę postawiono poza centrami referencyjnymi leczącymi mięsaki. Aby MTM można było zakwalifikować jako MPNST, konieczne jest spełnienie przez guz jednego z trzech specyficznych kryteriów: 1) guz rozwinął się w nerwie obwodowym lub 2) guz rozwinął się z osłonek nerwowych wcześniej istniejącego nowotworu łagodnego (*neurofibroma* lub inne), lub 3) w guzie można zidentyfikować zbiór histologicznych cech zróżnicowanych komórek Schwanna [2, 37, 38]. MPNST może występować w postaci klasycznej — wrzecionowatokomórkowej, ale także w postaci pleomorficznej i epitelioidalnej (nabłonkowej) [2].

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych charakteryzują się zróżnicowaną morfologią. Na przekrojach guzy MPNST dają obraz białocielistych zmian. W postaci klasycznej MPNST jest podobny do włókniakomięsaka (*fibrosarcoma*), gdyż składa się z pęczków komórek wrzecionowatych. Wśród najczęstszych cech histologicznych MPNST można także wymienić przeplatające się pasma o dużej i małej komórkowości, obraz naczyń przypominających *hemangiopericytoma*, palisadowy lub rozetowaty układ komórek, podśródbłonkowe gromadzenie się komórek nowotworowych, obszary geograficznej nekrozy i rozsiew *perineural/intraneural*, gdy są związane z nerwem. Cechy te są jednak niespecyficzne. W preparatach stwierdza się również prawidłowe cechy komórek Schwanna (osłonki nerwowej). Komórki MPNST mają przecinkowate lub faliste jądra komórkowe oraz praktycznie niewidoczną cytoplazmę, a w guzach często ułożone są splotowato. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę inne typy mięsaków (*sarcoma synoviale*, *rhabdomyosarcoma*, *leiomyosarcoma* i odróżnicowana *liposarcoma*), łagodne guzy mezenchymalne (*neurofibroma*) i nowotwory nie-mezenchymalne, szczególnie czerniaka [2, 39].

W przypadku MPNST powstających na podłożu nerwiakowłókniaków istotne jest rozróżnienie nerwiakowłókniaków typowych, atypowych oraz MPNST niskiego i wysokiego stopnia złośliwości. Stopień ustala się najczęściej na podstawie systemu FNCLCC (*Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer*), uwzględniając indeks mitotyczny, stopień zróżnicowania i nasilenie nekrozy. Guzy określane jako atypowe nerwiakowłókniki lub MPNST niskiego stopnia [FNCLCC 1, stopień II wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)] niekiedy klasyfikowane są łącznie jako nietypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym potencjale biologicznym (*ANNOUBP*, *atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential*) i traktowane jako zmiany prekursorowe MPNST. Charakteryzują się one atypią komórkową, zwiększoną komórkowością z niewielką aktywnością mitotyczną [ $< 5$  mitoz na 10 pól widzenia (HPF, *high po-*



wer fields)] [40]. MPNST wysokiego stopnia złośliwości (FNCLCC 2–3, III–IV wg WHO) cechują się dużą atypią komórkową, zwiększoną komórkowością, obecnością ognisk nekrozy, dużą aktywnością mitotyczną (> 10/10 HPF). Z kolei guzy o aktywności mitotycznej 5–10/10 HPF mogą reprezentować kategorię pośrednią [40].

W odróżnieniu od innych typów mięsaków MPNST nie zawiera patognomicznych mutacji ani markerów molekularnych (rearanzacje, mutacje), które pozwalałyby na jednoznaczne rozpoznanie histopatologiczne, jak w przypadku mięsaków Ewinga czy maziówczaka złośliwego. Do rozróżnienia MPNST od MTM wywodzących się z innych tkanek niezbędny jest szeroki panel badań i barwień immunohistochemicznych — w tym IHC na S-100, Leu-7, EMA, wimentyna, HMB-45, cytokeratyny. Pomocne może być także oznaczenie mutacji *NF1* z materiału guza. Uważa się, że u chorych z potwierdzoną mutacją *NF1* każdy mięsak wrzecionowatokomórkowy powinien być *a priori* traktowany jako MPNST, a dodatkowe barwienia służą do ewentualnej weryfikacji takiego rozpoznania [39].

Typowy panel barwień do diagnostyki różnicowej w kierunku MPNST zawiera ocenę IHC ekspresji białek S100 (marker komórek Schwanna), Ki-67 (marker proliferacji komórek), TP53 (białko supresorowe), CD34 (marker komórek endotelium) oraz p14INK4a (nieaktywne w MPNST białko hamujące cykl komórkowy) [41]. Ocena ekspresji markerów umożliwia ustalenie rozpoznania, ale wzór barwień nie pozwala na stratyfikację pacjentów w celu doboru odpowiedniego schematu leczenia. W niektórych przypadkach niezbędna może być analiza ultrastruktury guza, aby wykazać, że wywodzi się on z osłonek nerwów [1]. Należy jednak pamiętać, że ekspresja typowych markerów może się zmieniać w zależności od stopnia zróżnicowania, np. S100, charakterystyczny marker komórek Schwanna, może ulegać zmniejszonej ekspresji lub całkowitej utracie w niezróżnicowanych MPNST [1]. Część MPNST, szczególnie *high-grade*, może wykazywać dodatnie barwienia białka p53, które są częstsze w guzach związanych z *NF1* niż w sporadycznych MPNST [1, 42]. Przydatne w rozpoznaniu różnicowym wydaje się także wykonanie dodatkowych barwień z wykorzystaniem markerów mięśniowych w celu potwierdzenia lub wykluczenia komponenty rhabdomyoblastycznej (MTT, *malignant triton tumors*), która jest negatywnym czynnikiem prognostycznym (krótszy czas do wystąpienia przerzutów i krótsze przeżycie całkowite) [43].

Nadal trwają intensywne poszukiwania nowych markerów, które mogłyby pomóc w lepszej identyfikacji i stratyfikacji chorych z rozpoznaniem MPNST. Choć opisano liczne potencjalne markery, występujące w większości przypadków MPNST, ich wdrożenie do rutynowej diagnostyki histopatologicznej wymaga weryfikacji w większych grupach chorych, w badaniach międzyośrodkowych. Obiecujące wyniki dotyczą markerów

związanych z zaburzeniami w szlaku związanym białek remodelowania struktury przestrzennej chromatyny typu *polycomb* (PcG), tj. *polycomb repressive complex 2* (PRC2)/*polycomb repressive complex 2 subunit* (SUZ12), których mutacje stwierdzono w 70% MPNST, ale nie w łagodnych splotowatych i atypowych nerwiakówłoniakach. Histologicznym surogatem dla inaktywacji PRC2 może być wspomniana wcześniej utrata metylacji lizyny 27 histonu H3 (H3K27me3). Całkowita utrata H3K27me3 jest obserwowana w około 50% MPNST i prawie nie występuje w innych guzach o podobnej morfologii, co pozwala z wysoką czułością (98,7%) potwierdzić rozpoznanie MPNST [44]. Swoistość tej metody jest jednak niska i wynosi 54,2%, co nie pozwala wykluczyć MPNST w przypadku stwierdzenia braku lub częściowej utraty H3K27me3 [44].

Niektóre markery histopatologiczne pomagają prognozować odpowiedź na pewne formy leczenia, ale ze względu na ich obecność w wielu typach nowotworów nie są wykorzystywane w diagnostyce MPNST. Z tego względu zostały opisane w części dotyczącej poszczególnych typów leczenia.

## Diagnostyka

W obrazie klinicznym MPNST dominuje guz. Wywoływane przez niego dolegliwości zależą od lokalizacji. Jako że nowotwór rozwija się w ścisłym związku z pniami nerwowymi, powoduje często ich ucisk. Może to skutkować bólami oraz objawami neurologicznymi występującymi obwodowo do guza. Niejednokrotnie objawy te — zaburzenia czucia, niedowłady i bóle — mogą o wiele miesięcy poprzedzać pojawienie się wyczuwalnego guza, zwłaszcza w lokalizacjach trudno poddających się ocenie klinicznej, np. w przestrzeni zaotrzewnowej. Pacjenci z MPNST zazwyczaj zgłaszają szybko rosnącą, wyczuwalną zmianę, która może być bolesna lub powodować zaburzenia neurologiczne, takie jak parestezje czy osłabienie siły mięśni. W przypadku zmian zlokalizowanych zaotrzewnowo lub w obrębie klatki piersiowej diagnostyka często jest opóźniona ze względu na niespecyficzne objawy oraz brak możliwości stwierdzenia guza w badaniu przedmiotowym. Najlepszą metodę obrazowania stanowi badanie MRI, które pozwala bez względu na lokalizację ocenić wielkość i naciekanie zmiany oraz zaplanować odpowiednie postępowanie chirurgiczne. Nie istnieją dowody na wyższą skuteczność biopsji otwartej lub biopsji gruboigłowej. Wybór metody jest uzależniony głównie od lokalizacji guza oraz preferencji chirurga i pacjenta. Cienkoigłowa biopsja aspiracyjna ma bardzo ograniczone zastosowanie w diagnostyce zmiany pierwotnej, ale jest wartościowa w rozpoznawaniu wznowy miejscowej lub przerzutów [45]. W większości przypadków w momencie diagnozy

MPNST guzy mają wielkość  $> 5$  cm, a nawet u 50% chorych obecne są przerzuty w węzłach chłonnych lub przerzuty odległe — najczęściej w płucach lub wątrobie [6]. Z tego względu należy, poza zobrazowaniem zmiany pierwotnej, wykluczyć obecność zmian przerzutowych za pomocą klasycznych metod obrazowania, takich jak ultrasonografia (USG), rentgenogram (RTG) lub tomografia komputerowa (TK).

Większość trudności diagnostycznych dotyczy chorych z zespołem Recklinghausena, u których podstawę postępowania stanowią ocena lokalizacji nerwiakowłókniaków, szczególnie tych niedostępnych ocenie w badaniu przedmiotowym, oraz monitorowanie ich ewentualnej transformacji do MPNST. Do objawów choroby von Recklinghausena należą: przebarwienia skórne w kolorze kawy z mlekiem (plamy *café au lait*), liczne nerwiakowłókniaki, guzki Lischa na tęczówce oraz dysplazja kostna [5, 46]. Większe ryzyko przemiany złośliwej dotyczy guzów o położeniu bardziej centralnym (tułów, proksymalne części kończyn) oraz związanych z dużymi pniami nerwowymi. Wstępna ocena lokalizacji i wielkości wszystkich zmian łagodnych jest szczególnie istotna ze względu na istotną korelację pomiędzy liczbą i sumaryczną objętością nerwiakowłókniaków a ryzykiem ich transformacji w MPNST [47]. Najlepsza metoda to rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) całego ciała, który jednak nie pozwala na jednoznaczne rozróżnienie MPNST i zmian łagodnych [48], a zatem nie jest optymalnym narzędziem do monitorowania zmian. Badanie, które przeprowadzili Ferner i wsp., wykazało, że pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) z fluorodeoksyglukozą pozwala z dobrą skutecznością różnicować łagodne nerwiakowłókniaki i MPNST. Czulość i swoistość PET-TK z FDG wynosiły — odpowiednio — 89% i 95% [49]. Wartość  $SUV_{max}$  nie koreluje ze stopniem złośliwości nowotworu MPNST. Autorzy zalecają, aby usuwać guzy z  $SUV_{max} > 3,5$ , a w przypadku  $SUV_{max}$  w przedziale 2,5–3,5 decyzję o leczeniu podejmować po krytycznej analizie uwzględniającej dane kliniczne [49]. Metaanaliza 13 badań wykazała, że czulość PET-TK waha się od 91% do 100%, a swoistość w zakresie 72–95%. Punkt odcięcia  $SUV_{max}$  dla osiągnięcia najwyższej czulości i swoistości zawiera się w przedziale 3,1–6,1. Dostępne dane nie pozwalają na określenie jednoznacznego punktu odcięcia różnicującego zmiany łagodne i złośliwe. Niektóre badania wskazują na możliwość zmniejszenia odsetka wyników fałszywie dodatnich przy wykorzystaniu opóźnionego obrazowania (po 4 godz.) [49, 50] lub normalizacji współczynnika  $SUV_{max}$  do wychwyty glukozy przez wątrobę bądź suchej masy ciała [50, 51]. Zastosowanie PET-TK w tym celu przewidują także polskie rekomendacje, dotyczące wykorzystania tego badania w diagnostyce onkologicznej [52]. Prowadzone są badania nad innymi parametrami możliwymi do oceny

w PET, tj. MTV (*metabolic tumor volume*) i TLG (*total lesion glycolysis*), które dają obiecujące wyniki, ale nie ma obecnie dowodów uzasadniających ich wykorzystanie w rutynowej praktyce [53].

Do objawów, które powinny skłonić do pogłębienia diagnostyki u chorych z zespołem Recklinghausena, zalicza się: ból utrzymujący się powyżej miesiąca lub zaburzający sen, pojawienie się nowych zaburzeń neurologicznych bądź problemy z kontrolą zwieraczy, zmiana charakteru nerwiakowłókniaka z „miękkiego” na „twardy” oraz jego szybki wzrost [54]. Bardziej intensywnemu monitorowaniu powinni być poddani również pacjenci z radioterapią w wywiadzie, wcześniejszym stwierdzeniem MPNST oraz nerwiakowłókniakami splotowymi zlokalizowanymi w obrębie splotu barkowego, lędźwiowo-krzyżowego, korzeni nerwów rdzeniowych, a także w obrębie brzucha i miednicy mniejszej, gdyż wiążą się one z częstszą transformacją [49, 54].

## Leczenie choroby zlokalizowanej

### Leczenie neoadiuwantowe

Standardem postępowania w lokalnie zaawansowanych MPNST jest uzyskanie miejscowej kontroli choroby, głównie przy wykorzystaniu technik chirurgicznych, podobnie jak w pozostałych MTM [55]. W ocenie klinicznej chorych należy uwzględniać, że głównym celem jest osiągnięcie marginesów chirurgicznych wolnych od komórek nowotworowych, czyli resekcja R0. Wyleczenie można uzyskać tylko po radykalnym chirurgicznym wycięciu guza pierwotnego, a także — w przypadku obecności przerzutów — chirurgicznym wycięciu ognisk przerzutowych [3]. Jeżeli na podstawie danych klinicznych i badań obrazowych istnieje ryzyko nieresekcyjności guza, należy rozważyć leczenie neoadiuwantowe. Z tego powodu leczenie przedoperacyjne w postaci neoadiuwantowej chemio- lub radioterapii może być uzasadnionym postępowaniem u chorych z guzami  $> 5$  cm. Leczenie neoadiuwantowe zalecane jest także u chorych, u których istotne znaczenie ma szybkie zmniejszenie masy guza, np. uciskającego na okoliczne nerwy i powodującego silne dolegliwości bólowe. Dane dotyczące chemioterapii neoadiuwantowej w MPNST są ograniczone do retrospektywnych analiz pojedynczych przypadków i serii przypadków. Wybrane badania pokazują, że u chorych z pierwotnie nieoperacyjnymi guzami resekcję R0 udaje się osiągnąć po zastosowaniu chemioterapii, tak jak w przypadku analiz pacjentów pediatrycznych z ośrodków w Niemczech i Włoszech, gdzie w 11 na 20 przypadków MPNST udało uzyskać się doszczętną resekcję po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej [56]. Obecnie brak danych z badań z randomizacją oceniających chemioterapię adiuwantową

wą w MPNST. W mieszanych populacjach chorych na MTM dane z metaanaliz sugerują marginalne korzyści dotyczące przeżycia (OS) po zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej [6].

Przeprowadzono wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy SARC006 (NCT00304083) porównujące skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej z wykorzystaniem doksorubicyny, etopozydu i ifosfamid u chorych na nieresekcyjne MPNST (stopień III–IV), w którym chorzy otrzymali 2 cykle chemioterapii wg schematu AI (ifosfamid i doksorubicyna), a następnie 2 cykle EI (etopozydu i ifosfamid). Po 4 cyklach chorzy mogli przejść leczenie radykalne (radioterapia lub chirurgia), jeżeli kwalifikowali się do niego pod względem anesteziologicznym, a następnie otrzymać 2 kursy AI i 2 kursy EI. Po 4 cyklach leczenia osiągnięto obiektywne odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) u 9 spośród 37 chorych, ale odsetek ten był istotnie niższy w grupie chorych z mutacją *NF1* niż w grupie sporadycznych MPNST (17,9% vs. 44,4%). U 24 chorych uzyskano stabilizację choroby (SD, *stabilization of the disease*). Dwudziestu dwóch chorych zostało poddanych leczeniu operacyjnemu, radioterapii lub połączeniu obu metod z założeniem radykalnym po 4 cyklach chemioterapii. Ze względu na małą liczbę chorych badanie nie osiągnęło wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać różnice w uzyskiwanych odpowiedziach pomiędzy sporadycznymi MPNST i MPNST związanymi z *NF1*, ale u chorych z *NF1* wykazano tendencję do gorszej odpowiedzi na chemioterapię. Badanie to potwierdziło również rolę chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi guzami MPNST [57].

W badaniu EUDRACT 2010-023484-17 (NCT01710176) opisano, że 3 kursy chemioterapii opartej na antracyklinie i pełnej dawce ifosfamid (epirubicyna 120 mg/m<sup>2</sup> + ifosfamid 9 g/m<sup>2</sup>), podane w ramach leczenia neoadiuwantowego, przynosi 20-procentową korzyść w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, *recurrence free survival*) i OS [58]. Zastosowanie takiego schematu leczenia pozwala na uzyskanie odpowiedzi radiologicznej (RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) oraz metabolicznej (PET), a zastosowanie epirubicyny w miejsce doksorubicyny może się wiązać z mniejszym ryzykiem kardiotoxyczności [59]. Ostatnio opublikowane badanie SG-ST5 1001 wykazało większą skuteczność schematu z antracykliną (epirubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> — d. 1., 2. + ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> — d. 1., 2., 3.; q3w) w porównaniu z chemioterapią EI (etopozyd 150 mg/m<sup>2</sup> — d. 1., 2., 3. + ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> — d. 1., 2., 3.; q3w) [60].

W populacji pediatrycznej z nieoperacyjnymi MPNST leczonej w polskich ośrodkach onkologicznych dobrą odpowiedź (definiowaną jako zmniejszenie wielkości guza o > 33%) na chemioterapię neoadiuwantową (winkrystyna, ifosfamid, daktynomycyna, doksorubicyna

lub epirubicyna, etopozyd i karboplatyna) stwierdzono u 47,6%. Obecność *NF1*, wysoka ekspresja osteopontyny, surwiwiny, p53 i cykliny D były negatywnymi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi na chemioterapię. Pacjenci z trzema i więcej markerami odpowiadali na leczenie istotnie gorzej. Markery te nie zostały dotychczas zbadane w populacji dorosłych. Należy uwzględnić różnice w schematach chemioterapii stosowanych u dzieci i dorosłych, a także nieco odmienną biologię MPNST w tych grupach wiekowych. Z tego powodu dane dotyczące efektywności leczenia w populacji dziecięcej nie mogą być bezpośrednio przekładane na populację dorosłą [61]. Obecnie prowadzone jest badanie (NCT02180867) dotyczące połączenia pazopanibu z chemioterapią AI i radioterapią w leczeniu przedoperacyjnym chorych z MPNST.

## Chirurgia

W leczeniu nerwiakomięsa podstawowe znaczenie ma radykalne leczenie chirurgiczne — wycięcie guza w granicach zdrowych tkanek (szerokie wycięcie miejscowe), skojarzone z uzupełniającą radioterapią. Resekcyjność nowotworu zależy od jego lokalizacji. W przypadku lokalizacji kończynowych u większości chorych możliwa jest radykalna resekcja, niekiedy zachodzi konieczność usunięcia głównego pnia nerwowego (np. nerwu kulszowego). Nowotwory lokalizujące się centralnie (często przykręgosłupowo, z szerzeniem się wzdłuż korzeni nerwowych w kierunku worka oponowego) są resekcyjne w około 20% przypadków [62]. W przypadku resekcji R1 i R2 należy rozważyć reoperację i/lub pooperacyjną radio- i/lub chemioterapię.

## Leczenie adiuwantowe — chemioterapia

Stosowanie chemioterapii adiuwantowej u chorych na MTM od lat wiąże się z licznymi kontrowersjami. Metaanaliza 18 randomizowanych badań klinicznych u chorych na lokalnie zaawansowanego MTM, bez rozróżnienia histopatologicznego, wykazała poprawę w zakresie kontroli nawrotu lokalnego [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,73; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,56–0,94; p = 0,02] i przerzutów odległych (OR 0,67; 95% CI 0,56–0,82; p = 0,0001), wskazując na korzystny efekt chemioterapii adiuwantowej. Chemioterapia adiuwantowa z doksorubicyną w monoterapii nie wpływała na OS (OR 0,84; 95% CI 0,68–1,03; p = 0,009), ale w połączeniu z ifosfamidem poprawa OS była istotna statystycznie (OR 0,56; 95% CI 0,36–0,85; p = 0,01). Należy jednak brać pod uwagę większą toksyczność połączenia doksorubicyny z ifosfamidem. Co więcej, w metaanalizie uwzględniono większość typów histologicznych MTM, nie przedstawiono danych dotyczących wyłącznie MPNST [63].

Oceniono, że w przypadku guzów resekowanych całkowicie (R0) z szerokim marginesem nie ma potrzeby stosowania leczenia pooperacyjnego, jednak niektórzy autorzy są zdania, że chemioterapia adiuwantowa powinna być stosowana we wszystkich przypadkach MPNST o średnicy > 5 cm [56].

### Radioterapia

Należy podkreślić, że radioterapia nie poprawia przeżyć całkowitych w tej grupie chorych, ale redukuje ryzyko wznowy miejscowej [64]. Brak radioterapii adiuwantowej wiąże się z 4,5-krotnie wyższym ryzykiem lokalnego nawrotu choroby [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 4,5] [39]. Retrospektywna jednośrodkowa analiza grupy 134 chorych leczonych z powodu MPNST wykazała istotny wpływ czynników związanych z radioterapią na skuteczność miejscową leczenia skojarzonego. Lepsze wyniki w tym zakresie uzyskiwano u chorych, którzy otrzymali dawkę wyższą niż 60 Gy, oraz w podgrupie chorych leczonych z zastosowaniem brachyterapii lub radioterapii śródoperacyjnej jako składowej leczenia okołoperacyjnego [65]. W przypadku MPNST zlokalizowanych w okolicy okołokręgosłupowej lub podstawy czaszki po resekcji nieradykalnej lub przy braku możliwości przeprowadzenia zabiegu operacyjnego coraz większą rolę odgrywa radioterapia z wykorzystaniem protonów lub ciężkich jonów, które pozwalają na uzyskanie wysokiej skuteczności miejscowej przy stosunkowo niewielkich działaniach niepożądanych [66, 67]. Dostępne dane literaturowe w tym zakresie są jednak zbyt skąpe, by można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Planowanie leczenia, w tym wyznaczanie objętości tarczowych i frakcjonowanie, nie odbiega od rekomendacji stosowanych w przypadku leczenia okołoperacyjnego mięsaków tkanek miękkich.

### Leczenie choroby przerzutowej/nawrotu

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych cechuje się dużym stopniem złośliwości i stwarza wysokie ryzyko powstania przerzutów. W przypadkach choroby uogólnionej podejmuje się chemioterapię paliatywną, zawierającą dokсорubicynę lub doksorubicynę z ifosfamidem. Poprawę kliniczną po chemioterapii obserwuje się u około 25–30% chorych. Biorąc pod uwagę skuteczność celowanego molekularnie leczenia chorych na mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) oraz dość dobrze poznaną biologię molekularną MPNST, zwłaszcza u chorych na nerwiakowłóknikowatość, można mieć nadzieję na opracowanie w bliskiej przyszłości inhibitorów, które wykażą większą niż typowa chemioterapia skuteczność u tych pacjentów. W grupie chorych na MPNST leczenie pozwala osiągnąć 5-letnie przeżycia na poziomie 50–55%. Chorzy, u których mięsak rozwinął się

w przebiegu nerwiakowłóknikowatości, rokują gorzej. Przeżycia 5-letnie w tej grupie wynoszą ok. 20–30%. Także średni czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) jest krótszy w przypadku MPNST powstałego na podłożu *NF1*. Chorzy ci charakteryzują się również wyższym, co rozumiałe, ryzykiem rozwoju nowych ognisk nowotworu [68]. Istnieją jednak przesłanki, że rokowanie u chorych na MPNST w przebiegu *NF1* stopniowo się poprawia, a wyniki zbliżają się do osiągniętych u chorych ze sporadyczną postacią mięsaka [69].

### Leczenie nawrotu choroby i choroby przerzutowej

#### Chirurgia

Leczenie chirurgiczne znajduje także zastosowanie w leczeniu nawrotów choroby — zarówno wznów, jak i pojedynczych przerzutów odległych. Resekcyjność wznów jest niższa niż w przypadku guzów pierwotnych; u niektórych chorych radykalność onkologiczną można uzyskać, dokonując amputacji kończyny. Ze względu na fakt, że MPNST powstaje często w związku z dużymi pniami nerwowymi, nawet operacje oszczędzające kończynę niejednokrotnie wiążą się z powstaniem dużych ubytków funkcjonalnych.

W leczeniu chorych na MPNST istotne jest uzyskanie ujemnych, wolnych od infiltracji komórkami nowotworowymi marginesów chirurgicznych (R0), gdyż wiele analiz wykazało istotnie krótsze przeżycia u chorych z dodatnimi marginesami operacyjnymi (R1/2) [39, 70–72]. W badaniu francuskim u pacjentów po resekcji R0 występowała niemal 2-krotnie dłuższa mediana DFS niż u pacjentów po resekcji R1 lub R2 (47,8 vs. 24,4 vs. 24,4 miesiąca) i cechowali się oni istotnie dłuższymi odsetkami przeżyć całkowitych po 8 latach (57,1% vs. 48,4% vs. 25,5%) [70]. Dodatnie marginesy operacyjne związane są również z prawie 6-krotnie większym ryzykiem lokalnego nawrotu choroby [73] oraz przerzutów odległych [74].

#### Chemioterapia paliatywna

Analiza 12 badań klinicznych prowadzonych przez *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) u chorych na zaawansowane MTM wykazała brak różnic w odsetku odpowiedzi (RR, *response rate*; 21 vs. 22%;  $p = 0,84$ ), medianie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) (17 vs. 16,1 miesiąca;  $p = 0,83$ ) i długości przeżycia całkowitego (48 vs. 51 miesięcy,  $p = 0,483$ ) pomiędzy grupą chorych na MPNST ( $n = 175$ ) i inne typy MTM ( $n = 2500$ ), gdy oceniano chorych na mięsaki nieresekcyjne lub przerzutowe, leczonych chemioterapią. Schemat chemioterapii był niezależnym czynnikiem



**Tabela 1. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) i roczne przeżycie całkowite u chorych na zaawansowane złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (MPNST) w zależności od schematu chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia — analiza 12 badań klinicznych EORTC [75]**

Schemat chemioterapii	PFS	Roczne przeżycie całkowite
Antracykliny w monoterapii	17 (13,7–20,43)	14,8%
Ifosfamid w monoterapii (IFO)	9,4 (7,1–17,0)	3,85%
Dokсорubicyna + ifosfamid (AI)	26,9 (22,4–35,1)	25,2%
CYVADIC	10,4 (8,4–41,9)	23,3%

prognostycznym dla odpowiedzi na leczenie i PFS, ale nie wpływał na OS, które było zależne głównie od stopnia sprawności [75]. Schematy chemioterapii pogrupowano w 4 główne kategorie: antracykliny w monoterapii (dokсорubicyna 75 mg/m<sup>2</sup>, pegylowana dokсорubicyna liposomalna, epirubicyna 75 mg/m<sup>2</sup>, 3 × 50 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamid w monoterapii (IFO) (5 mg/m<sup>2</sup>, 3 × 3 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>), dokсорubicyna w połączeniu z ifosfamidem (50 mg/m<sup>2</sup> + 5 mg/m<sup>2</sup>; 75 mg/m<sup>2</sup> + 5 mg/m<sup>2</sup>) oraz cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna i dakarbazyna (CYVADIC) (tab. 1).

Pacjenci, którzy otrzymali schemat z dokсорubicyną i ifosfamidem, uzyskali dłuższy PFS w porównaniu z chorymi leczonymi antracykliną w monoterapii (HR 0,807; 95% CI 0,48–1,358), a leczeni ifosfamidem w monoterapii osiągnęli najkrótszy PFS (HR 2,018; 95% CI 1,155–3,327). Co więcej, schemat AI wiązał się z najwyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (HR 6,283; 95% CI 2,342–16,852), a IFO — z najniższym (HR 0,333; 95% CI 0,038–2,912) [75]. Dodatkowo, na podstawie analizy retrospektywnej stwierdzono, że schematy łączące dokсорubicynę i ifosfamid wiążą się z najmniejszym ryzykiem nawrotu oraz najlepszym odsetkiem odpowiedzi u chorych na MPNST, mimo faktu, że w badaniu EORTC62851 nie wykazano różnic w PFS, OS i RR pomiędzy chorymi leczonymi dokсорubicyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i skojarzeniem AI w dawkach 50 mg/m<sup>2</sup> + 5 mg/m<sup>2</sup> w ogólnej populacji chorych na MTM [76]. Również randomizowane badanie III fazy EORT62012 porównujące dokсорubicynę 75 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii i dokсорubicynę w połączeniu z wyższą dawką ifosfamidu (10 mg/m<sup>2</sup>) nie wykazało wpływu na OS (12,8 vs. 14,3 miesiąca; HR 0,83; 95%CI 0,67–1,03; p = 0,076), ale chorzy leczeni chemioterapią z dodatkiem ifosfamidu cechowali się istotnie dłuższym PFS (7,4 vs. 4,7 miesiąca; HR 0,74; 95% CI 0,6–0,9; p = 0,003) oraz wyższym odsetkiem odpowiedzi całkowitych (26 vs. 14%; p = 0,0006). Badanie to było prowadzone w grupie 455 chorych na MTM, ale niedostępne są wyniki analizy podgrup w różnych typach mięsaków, w tym MPNST [77].

Monoterapia antracykliną cechuje się PFS podobnym do schematów łączonych z ifosfamidem (AI), co wskazuje na możliwość stosowania monoterapii, szczególnie u chorych, u których główny cel leczenia stanowi kontrola choroby przerzutowej. Jeżeli celem leczenia

jest złagodzenie nasilonych objawów, związanych np. z naciekaniem i uciskiem na nerwy, bądź uzyskanie potencjalnej resekcyjności guza i/lub przerzutów, wtedy zasadne wydaje się dołączenie do dokсорubicyny ifosfamidu. Przy wyborze schematu chemioterapii w praktyce klinicznej należy również wziąć pod uwagę toksyczność wybranego schematu leczenia. Połączenie dokсорubicyny i ifosfamidu jest bardziej miętoksyczne w porównaniu z dokсорubicyną w monoterapii [76, 77]. Leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość czy trombocytopenia w stopniu 3. i 4. według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) występowały istotnie częściej wśród chorych leczonych schematem dokсорubicyna + ifosfamid w populacji chorych na MTM [77].

W populacji pediatrycznej lezonej w ośrodkach włoskich i niemieckich odsetek odpowiedzi u chorych leczonych schematami zawierającymi ifosfamid wynosił 65%, cyklofosfamid — 17%, a innymi (m.in. zawierającymi etopozyd lub cisplatinę) — 20%. Stosowane schematy nie zawierały lub zawierały małą dawkę antracyklin i analiza podgrup leczonych tym związkiem nie została przeprowadzona [56].

W większości analiz retrospektywnych najczęściej stosowano dokсорubicynę w monoterapii lub w połączeniu z ifosfamidem. W badaniu *French Sarcoma Group* 102 pacjentów z chorobą przerzutową lub nieresekcyjną (72%; 102/142) otrzymało schemat zawierający dokсорubicynę, z czego 38 (37%) — w monoterapii, a 64 (63%) — w połączeniu z izoniazidem [70]. W innym retrospektywnym jednośrodkowym badaniu francuskim stosowano 6 kursów dokсорubicyny w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>, a u chorych w stopniu sprawności 0–1 dołączano ifosfamid 2500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3. cyklu. Ze względu na małą liczebność grupy chorych (n = 21) w różnych stopniach zaawansowania i z różnymi statusami operacji (i stopniami resekcyjności) nie porównywano skuteczności chemioterapii pomiędzy schematami [78].

#### Leczenie celowane i badania kliniczne

Choć badania przedkliniczne wykazały ekspresję białek stanowiących cele działania znanych leków celowanych, takich jak PDGFRA, PDGFRB, MET, IGFR, i AXL [79], to brak obecnie standardowo sto-

sowanej terapii celowanej dla chorych na MPNST. Badania przedkliniczne wskazywały też na ważną rolę EGFR w rozwoju MPNST, ale dalsze analizy wykazały, że EGFR ulega fosforylacji i aktywacji tylko w 3,1% MPNST [80]. Dane molekularne potwierdzają również wyniki badania drugiej fazy, które wykazały brak skuteczności inhibitora EGFR — erlotynibu — u chorych na nieresekcyjne lub przerzutowe MPNST (18/20 PD) [81]. Brak skuteczności leczenia MPNST odnotowano także w badaniach drugiej fazy z sorafenibem (PFS 1,7 miesiąca), imatynibem [bez odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) lub SD], dazatynibem (inhibitor kinaz Src — Sprycel; bez PR lub SD po 4 kursach) i alisertybem (inhibitor kinazy Aurora A — MLN8237; 60% PSF po 12 tygodniach), ze skojarzeniem bewacyzumabu z ewerolimusem (bez PR, SD u 3 chorych — badanie SARC016) lub skojarzeniem ganetespibu z syrolimusem (inhibitor HSP 90 i mTORi; bez PR, 1 chory z SD po 4 cyklach — badanie SARC023) [41, 82–85].

Pazopanib (800 mg dziennie) — wielokinazowy inhibitor kinaz tyrozynowych — na podstawie wyników badania klinicznego PALETTE jest rekomendowany jako „złoty standard” leczenia chorych na przerzutowe, niewywodzące się z tkanki tłuszczowej (*non-adipocytic*) MTM po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. W niewielkiej populacji pacjentów leczonych w jednym z ośrodków koreańskich spośród 5 chorych na MPNST u 1 zaobserwowano PR, a u 4 — SD. Mediana PFS wynosiła 6,5 miesiąca (0,7–12,3), a OS 8,9 miesiąca (3,5–14,3). Czas przeżycia wolny od progresji był istotnie dłuższy niż u chorych z rozpoznaniem *liposarcoma* lub *rhabdomyosarcoma*, a porównywalny do PFS u chorych z *leiomyosarcoma*, MFH (*malignant fibrous histiocytoma*)/UPS (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*) i *sarcoma synoviale* [86]. W retrospektywnej analizie obejmującej 156 chorych na MTM leczonych w Japonii spośród 7 pacjentów z MPNST żaden nie osiągnął PR, 3 pacjentów osiągnęło SD, natomiast SD > 6 miesięcy nie osiągnął żaden z nich. Odpowiedź MPNST i odsetek PFS były istotnie gorsze niż w populacji ogólnej i innych typach histologicznych (PFS MPNST vs. *non-MPNST*: HR 2,24; 95% CI 1,035–4,849; p = 0,03) [87]. Mediana PFS wynosiła 7,4 tygodnia, a mediana OS — 2,5 miesiąca [87].

Obecnie prowadzone (rekrutujące) są badania kliniczne fazy 1/2 lub 2 nad zastosowaniem następujących leków u chorych z MPNST nieresekcyjnym/M1:

- pembrolizumab — NCT02691026;
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem — NCT02834013;
- peksydartynib (inhibitor KIT, CSF1R i FLT3) w skojarzeniu z syrolimusem — NCT02584647 [88];
- sapanisertib (inhibitor TORC1/2 INK128) w porównaniu z pazopanibem — NCT02601209;

- LOXO-195 [inhibitor receptorów neurotroficznych kinaz tyrozynowych (NTRK) typu 1 (NTRK1), 2 (NTRK2), i 3 (NTRK3)] — NCT03215511;
- CPI-0610 (inhibitor białek BET) — NCT02986919;
- doksorubicyna (+ deksrazoksan) w skojarzeniu z olatumabem (anty-PDGFR alpha) — NCT02584309;
- doksorubicyna w skojarzeniu z rybocyklidem (inhibitor cyklin D1/CDK4 i D3/CDK6) — NCT03009201;
- pazopanib w skojarzeniu z gemcytabiną — NCT01532687;
- autologiczna szczepionka z komórek dendrytycznych oparta na lizacie z guza — NCT01883518.

## Przeżycie i czynniki prognostyczne

Większość danych dotyczących czynników prognostycznych i predykcyjnych w MPNST pochodzi z retrospektywnych jednoośrodkowych analiz obejmujących od kilkudziesięciu do 200 chorych. Ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie tego typu nowotworu pomiędzy różnymi autorami występują dość duże rozbieżności w odniesieniu do czynników wpływających na przeżycie. Większy odsetek 5-letniego przeżycia notowano u pacjentów po całkowitym usunięciu zmiany, z guzem rozpoznanym przy wielkości < 5 cm oraz niskim stopniem zaawansowania. Oznacza to, że do klasycznych klinicznych i patologicznych czynników prognostycznych w przypadku MPNST zaliczają się:

- lokalizacja (rokowanie jest korzystniejsze przy lokalizacji w obrębie kończyn);
- wielkość guza (do 5 cm);
- nerwiakowłókniakowatość typu I (pogarsza rokowanie);
- indeks mitotyczny;
- cecha G;
- stopień martwicy;
- przebyte napromienianie w przebiegu innej choroby (możliwość indukcji MPNST).

Wielkość guza jest jednym z najczęściej raportowanych czynników związanych z negatywnym rokowaniem [68, 69, 74, 89]. Rozbieżności dotyczą punktu odcięcia, ale najczęściej przyjmuje się, że guzy o średnicy powyżej > 5 cm są związane z krótszym przeżyciem, jednak w niektórych analizach stwierdzono jeszcze gorsze rokowanie w przypadku guzów > 15 cm [72]. Duży rozmiar guza wiąże się także z krótszym czasem do niepowodzenia chemioterapii [78]. Kolejny istotny czynnik stanowi stopień histologicznej złośliwości guza (*grade*; cecha G). MPNST wysokiego stopnia złośliwości charakteryzują się istotnie krótszym DFS i OS [39, 69–71], co ma związek m.in. z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju przerzutów odległych [39, 74]. Guzy w stopniu III złośliwości wiążą się z 1,5-krotnie krótszym DFS i nawet 3,5-krotnie gorszym OS od guzów I i II stopnia [70].

Poza wielkością istotnym czynnikiem jest lokalizacja guzów. Głębokie położenie guza, np. w przestrzeni zaotrzewnowej, stanowi negatywny czynnik prognostyczny dla DFS i OS [70]. Pacjenci z osiową lokalizacją guzów cechują się DFS i OS krótszymi od chorych z guzami umiejscowionymi na kończynach [72]. Obecność przerzutów odległych jest negatywnym czynnikiem prognostycznym [69]. Również lokalne zaawansowanie choroby (np. naciekanie sąsiednich struktur) wiąże się z gorszymi DFS i OS [70].

Liczne kontrowersje wiążą się z wpływem obecności mutacji *NF1* na przeżycie pacjentów z MPNST. Niektóre analizy wykazują istotnie gorsze odpowiedzi na leczenie i krótsze przeżycia u chorych na MPNST związane z *NF1* w porównaniu ze sporadycznymi, w których 5-letnie OS są krótsze nawet o 50% [39, 56, 90]. Uwzględniając tylko badania opublikowane po 2000 roku, Kolberg i wsp. udowodnili zaś, że mutacja *NF1* nie wpływa istotnie na różnice w przeżyciu [69]. Rozbieżności te mogą być spowodowane rozwojem lepszych strategii monitorowania chorych z *NF1* oraz wcześniejszym wdrażaniem leczenia u tych, u których stwierdzono nieprawidłowości w badaniach obrazowych lub objawy alarmowe. Warto również zaznaczyć, że obecność MPNST w rodzinie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby u chorych z *NF1* i wczesnego jej rozwoju [91]. Rzadziej stwierdzanym negatywnym czynnikiem rokowniczym jest płeć żeńska [39].

## Podsumowanie i wnioski

MPNST jest nowotworem złośliwym nerwów obwodowych, powstającym zazwyczaj w łączności z pniami nerwowymi kończyn i tułowia. Może się rozwinąć *de novo* lub na bazie istniejącego wcześniej nerwiakowłókniaka. Głównym czynnikiem ryzyka powstania tego nowotworu jest nerwiakowłókniakowatość typu 1 (choroba von Recklinghausena). O rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji otwartej. Tak jak w przypadku innych MTM, wycięcie w całości guza o średnicy < 5 cm, nie jest błędem (biopsja wycinająca). Zasady te znajdują także zastosowanie u chorych z rozpoznąną nerwiakowłókniakowatością typu 1, u których duże, centralnie położone nerwiakowłókniaki wymagają ścisłego monitorowania, a w przypadkach podejrzanych — wycięcia lub biopsji. Istotnym problemem klinicznym pozostaje różnicowanie zmian łagodnych (nerwiakowłókniaków) i ognisk mięsaka u chorych z rozpoznąną *NF1*, z dużą liczbą guzków. W różnicowaniu tym pomocnym badaniem może być PET-TK. W leczeniu nerwiakomięsaka podstawowe znaczenie ma radykalne leczenie chirurgiczne — wycięcie guza w granicach zdrowych tkanek (szerokie wycięcie miejscowe), skojarzone z uzupełniającą radioterapią w przypadku resekcji R1/2. U wy-

branych chorych zastosowanie znajduje chemioterapia neoadiuwantowa poprzedzająca leczenie chirurgiczne. W przypadkach choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej podejmuje się chemioterapię paliatywną, wykorzystującą doksorubicynę lub doksorubicynę z ifosfamidem. Poprawę kliniczną po chemioterapii obserwuje się u około 25–30% chorych [6, 55, 92]. Aby opracować biomarkery prognostyczne i skuteczne strategie zapobiegania i leczenia MPNST, konieczne są dalsze prace nad identyfikacją zmian genetycznych, które przyczyniają się do transformacji komórek do MPNST, progresji i przerzutowania MPNST. Niezbędne jest zaplanowanie badań podłużnych z obserwacją chorych, biobankowaniem i analizą danych klinicznych oraz radiologicznych [41]. Podsumowując, chociaż wyniki dotyczące leczenia MPNST nie uległy dotychczas istotnej zmianie, w ostatnich latach dokonano znacznych postępów w zrozumieniu biologii i patogenety tych nowotworów. Postępy te są przekładane na badania przedkliniczne i kliniczne z terapiami celowanymi i dają nadzieję na identyfikację aktywnych terapii dla MPNST i ich biomarkerów. Uzasadnione wydają się nowe analizy, które ocenią efektywność nowych metod leczenia, w tym immunoterapii i skojarzenia chemioterapii lub leczenia celowanego i immunoterapii [92].

## Piśmiennictwo

- Hirbe A, Gutmann D. The management of neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors: challenges, progress, and future prospects. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017; 5(8): 623–631, doi: [10.1080/21678707.2017.1348294](https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1348294).
- Pala-Sadza A, Zajączkiewicz H, Banaś-Samson R, et al. Rzadki przypadek złośliwego nerwiaka osłonkowego jamy nosa. *PPOTOR*. 2014; 3(4): 210–213, doi: [10.1016/j.pptor.2014.08.004](https://doi.org/10.1016/j.pptor.2014.08.004).
- Boczej R, Walas R, Motyka M. Olbrzymi guz złośliwy nerwów obwodowych. *Chirurgia Polska*. 2013; 15(2): 141–145.
- De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(5): 1288–1292, doi: [10.1086/374821](https://doi.org/10.1086/374821), indexed in Pubmed: [12660952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660952/).
- Evans D. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002; 39(5): 311–314, doi: [10.1136/jmg.39.5.311](https://doi.org/10.1136/jmg.39.5.311).
- Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist*. 2014; 19(2): 193–201, doi: [10.1634/theoncologist.2013-0328](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0328), indexed in Pubmed: [24470531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470531/).
- Shurell E, Tran LM, Nakashima J, et al. Gender dimorphism and age of onset in malignant peripheral nerve sheath tumor preclinical models and human patients. *BMC Cancer*. 2014; 14: 827, doi: [10.1186/1471-2407-14-827](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-827), indexed in Pubmed: [25398666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398666/).
- Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature*. 1990; 343(6258): 558–559, doi: [10.1038/343558a0](https://doi.org/10.1038/343558a0), indexed in Pubmed: [2105472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105472/).
- Kahen EJ, Brohl A, Yu D, et al. Neurofibromin level directs RAS pathway signaling and mediates sensitivity to targeted agents in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget*. 2018; 9(32): 22571–22585, doi: [10.18632/oncotarget.25181](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25181), indexed in Pubmed: [29854299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854299/).
- Endo M, Yamamoto H, Setsu N, et al. Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(2): 450–461, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1067](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1067), indexed in Pubmed: [23209032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209032/).
- Brohl AS, Kahen E, Yoder SJ, et al. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: diverse drivers of Ras pathway activation. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 14992, doi: [10.1038/s41598-017-15183-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15183-1), indexed in Pubmed: [29118384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118384/).

12. Zou CY, Smith KD, Zhu QS, et al. Dual targeting of AKT and mammalian target of rapamycin: a potential therapeutic approach for malignant peripheral nerve sheath tumor. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8(5): 1157–1168, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-08-1008](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-1008), indexed in Pubmed: [19417153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417153/).
13. Adnane L, Trail P, Taylor I, et al. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), a Dual-Action Inhibitor That Targets RAF/MEK/ERK Pathway in Tumor Cells and Tyrosine Kinases VEGFR/PDGFR in Tumor Vasculature. *Methods in Enzymology.* 2006; 407: 597–612, doi: [10.1016/s0076-6879\(05\)07047-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(05)07047-3).
14. Gudena V, Verma N, Post G, et al. Metastatic chest wall malignant schwannoma responding to sorafenib: case report and literature review. *Cancer Biol Ther.* 2014; 7(6): 810–813, doi: [10.4161/cbt.7.6.5932](https://doi.org/10.4161/cbt.7.6.5932).
15. D'Adamo DR, Keohan ML, Carvajal RD, et al. A phase II trial of sorafenib (S) and dacarbazine (D) in leiomyosarcoma (LMS), synovial sarcoma (SS), and malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). *J Clin Oncol.* 2011; 29(Suppl 15): 10025, doi: [10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.10025](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.10025).
16. Peacock JD, Cherba D, Kampfschulte K, et al. Molecular-guided therapy predictions reveal drug resistance phenotypes and treatment alternatives in malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Transl Med.* 2013; 11: 213, doi: [10.1186/1479-5876-11-213](https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-213), indexed in Pubmed: [24040940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24040940/).
17. Brosius SN, Roth KA, Carroll SL. Combinatorial treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors with tyrosine kinase inhibitors hinders proliferation and survival. *The FASEB Journal.* 2013; 27(Suppl 1).
18. Torres KE, Zhu QS, Bill K, et al. Activated MET is a molecular prognosticator and potential therapeutic target for malignant peripheral nerve sheath tumors. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(12): 3943–3955, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0193](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0193), indexed in Pubmed: [21540237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540237/).
19. Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest.* 2013; 123(1): 340–347, doi: [10.1172/JCI60578](https://doi.org/10.1172/JCI60578), indexed in Pubmed: [23221341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221341/).
20. Fischer-Huchzermeyer S, Dombrowski A, Wilke G, et al. MEK inhibitors enhance therapeutic response towards ATRA in NF1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in-vitro. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187700, doi: [10.1371/journal.pone.0187700](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187700), indexed in Pubmed: [29131833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131833/).
21. Wu J, Patmore DM, Jousma E, et al. EGFR-STAT3 signaling promotes formation of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncogene.* 2014; 33(2): 173–180, doi: [10.1038/onc.2012.579](https://doi.org/10.1038/onc.2012.579).
22. Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing NF1 +/- and c-kit-dependent bone marrow. *Cell.* 2008; 135(3): 437–448, doi: [10.1016/j.cell.2008.08.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.041), indexed in Pubmed: [18984156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18984156/).
23. Brekke HR, Ribeiro FR, Kolberg M, et al. Genomic changes in chromosomes 10, 16, and X in malignant peripheral nerve sheath tumors identify a high-risk patient group. *J Clin Oncol.* 2010; 28(9): 1573–1582, doi: [10.1200/JCO.2009.24.8989](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8989), indexed in Pubmed: [20159821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159821/).
24. Yang J, Du X. Genomic and molecular aberrations in malignant peripheral nerve sheath tumor and their roles in personalized target therapy. *Surg Oncol.* 2013; 22(3): e53–e57, doi: [10.1016/j.suronc.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.06.003), indexed in Pubmed: [23830351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830351/).
25. Beert E, Brems H, Daniëls B, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Gene Chromosome Canc.* 2011; 50(12): 1021–1032, doi: [10.1002/gcc.2870120116](https://doi.org/10.1002/gcc.2870120116).
26. Thomas LE, Winston J, Rad E, et al. Evaluation of copy number variation and gene expression in neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. *Hum Genomics.* 2015; 9(1): 3, doi: [10.1186/s40246-015-0025-3](https://doi.org/10.1186/s40246-015-0025-3), indexed in Pubmed: [25884485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884485/).
27. Subramanian S, Thayanithy V, West RB, et al. Genome-wide transcriptome analyses reveal p53 inactivation mediated loss of miR-34a expression in malignant peripheral nerve sheath tumours. *J Pathol.* 2010; 220(1): 58–70, doi: [10.1002/path.2633](https://doi.org/10.1002/path.2633), indexed in Pubmed: [19890883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890883/).
28. Feber A, Wilson GA, Zhang Lu, et al. Comparative methylome analysis of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Genome Res.* 2011; 21(4): 515–524, doi: [10.1101/gr.109678.110](https://doi.org/10.1101/gr.109678.110), indexed in Pubmed: [21324880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324880/).
29. Presneau N, Eskandarpour M, Shemais T, et al. MicroRNA profiling of peripheral nerve sheath tumours identifies miR-29c as a tumour suppressor gene involved in tumour progression. *Br J Cancer.* 2013; 108(4): 964–972, doi: [10.1038/bjc.2012.518](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.518), indexed in Pubmed: [23175151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175151/).
30. Röhrich M, Koelsche C, Schrimpf D, et al. Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 877–887, doi: [10.1007/s00401-016-1540-6](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1540-6), indexed in Pubmed: [26857854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857854/).
31. Cassier PA, Lefranc A, Amela EY, et al. A phase II trial of panobinostat in patients with advanced pretreated soft tissue sarcoma. A study from the French Sarcoma Group. *Br J Cancer.* 2013; 109(4): 909–914, doi: [10.1038/bjc.2013.442](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.442), indexed in Pubmed: [23922114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23922114/).
32. Seno N, Fukushima T, Gomi D, et al. Successful treatment with doxorubicin and ifosfamide for mediastinal malignant peripheral nerve sheath tumor with loss of H3K27me3 expression. *Thorac Cancer.* 2017; 8(6): 720–723, doi: [10.1111/1759-7714.12498](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12498), indexed in Pubmed: [28876532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876532/).
33. Skotheim RI, Kallioniemi A, Bjerkhagen B, et al. Topoisomerase-II alpha is upregulated in malignant peripheral nerve sheath tumors and associated with clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2003; 21(24): 4586–4591, doi: [10.1200/JCO.2003.07.067](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.07.067), indexed in Pubmed: [14673046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14673046/).
34. Amirasr A, Verdijk RM, van Kuijk PF, et al. Expression and inhibition of BRD4, EZH2 and TOP2A in neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0183155, doi: [10.1371/journal.pone.0183155](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183155), indexed in Pubmed: [28813519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813519/).
35. Fukushima S, Endo M, Matsumoto Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is a poor prognostic factor and potential therapeutic target in malignant peripheral nerve sheath tumor. *PLoS ONE.* 2017; 12(5): e0178064, doi: [10.1371/journal.pone.0178064](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178064).
36. Shurell E, Singh AS, Crompton JG, et al. Characterizing the immune microenvironment of malignant peripheral nerve sheath tumor by PD-L1 expression and presence of CD8+ tumor infiltrating lymphocytes. *Oncotarget.* 2016; 7(39): 64300–64308, doi: [10.18632/oncotarget.11734](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11734), indexed in Pubmed: [27588404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588404/).
37. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, et al. Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases. *Chirurg.* 2009; 80(4): 341–347, doi: [10.1007/s00104-008-1562-2](https://doi.org/10.1007/s00104-008-1562-2), indexed in Pubmed: [18523742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523742/).
38. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, et al. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updates Surg.* 2017; 69(1): 1–7, doi: [10.1007/s13304-016-0382-z](https://doi.org/10.1007/s13304-016-0382-z), indexed in Pubmed: [27502605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502605/).
39. Le Guellec S, Decouvelaere AV, Filleron T, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Is a Challenging Diagnosis: A Systematic Pathology Review, Immunohistochemistry, and Molecular Analysis in 160 Patients From the French Sarcoma Group Database. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(7): 896–908, doi: [10.1097/PAS.0000000000000655](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000655), indexed in Pubmed: [27158754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158754/).
40. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, et al. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol.* 2012; 123(3): 295–319, doi: [10.1007/s00401-012-0954-z](https://doi.org/10.1007/s00401-012-0954-z), indexed in Pubmed: [22327363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327363/).
41. Kim A, Stewart DR, Reilly KM, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma.* 2017; 2017: 1–10, doi: [10.1155/2017/7429697](https://doi.org/10.1155/2017/7429697), indexed in Pubmed: [28592921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592921/).
42. Zhou H, Coffin CM, Perkins SL, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: a comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle/growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(10): 1337–1345, indexed in Pubmed: [14508395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508395/).
43. Kamran SC, Howard SA, Shinagare AB, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic impact of rhabdomyoblastic differentiation (malignant triton tumors), neurofibromatosis 1 status and location. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(1): 46–52, doi: [10.1016/j.ejso.2012.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.001), indexed in Pubmed: [23084090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084090/).
44. Mito J, Qian X, Doyle L, et al. Role of Histone H3K27 Trimethylation Loss as a Marker for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Fine-Needle Aspiration and Small Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2017; 148(2): 179–189, doi: [10.1093/ajcp/aqx060](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx060), indexed in Pubmed: [28898989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898989/).
45. Wakely PE, Ali SZ, Bishop JA. The cytopathology of malignant peripheral nerve sheath tumor: a report of 55 fine-needle aspiration cases. *Cancer Cytopathol.* 2012; 120(5): 334–341, doi: [10.1002/cncy.21195](https://doi.org/10.1002/cncy.21195), indexed in Pubmed: [22434579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434579/).
46. Tongsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006; 13(1): 2–7, doi: [10.1016/j.spen.2006.01.005](https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.01.005), indexed in Pubmed: [16818170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818170/).
47. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2008; 10(4): 593–598, doi: [10.1215/15228517-2008-011](https://doi.org/10.1215/15228517-2008-011), indexed in Pubmed: [18559970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559970/).
48. Derlin T, Tornquist K, Münster S, et al. Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Clin Nucl Med.* 2013; 38(1): e19–e25, doi: [10.1097/RLU.0b013e318266ce84](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318266ce84), indexed in Pubmed: [23242059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242059/).
49. Ferner RE, Golding JF, Smith M, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool



- for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol.* 2008; 19(2): 390–394, doi: [10.1093/annonc/mdm450](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm450), indexed in Pubmed: [17932395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932395/).
50. Salamon J, Veldhoen S, Apostolova I, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: tumour-to-liver ratio is superior to an SUVmax cut-off. *Eur Radiol.* 2014; 24(2): 405–412, doi: [10.1007/s00330-013-3020-x](https://doi.org/10.1007/s00330-013-3020-x), indexed in Pubmed: [24097302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24097302/).
  51. Chirindel A, Chaudhry M, Blakeley JO, et al. 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative evaluation in neurofibromatosis type 1 patients for detection of malignant transformation: comparison of early to delayed imaging with and without liver activity normalization. *J Nucl Med.* 2015; 56(3): 379–385, doi: [10.2967/jnumed.114.142372](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.142372), indexed in Pubmed: [25655626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655626/).
  52. Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, et al. Zalecenia w zakresie zastosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. PTO Nowotwory. 2011; 61(1): 57–69.
  53. Tovmassian D, Abdul Razak M, London K. The Role of [F]FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1. *Int J Surg Oncol.* 2016; 2016: 1–7, doi: [10.1155/2016/6162182](https://doi.org/10.1155/2016/6162182), indexed in Pubmed: [28058117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058117/).
  54. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44(2): 81–88, doi: [10.1136/jmg.2006.045906](https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906), indexed in Pubmed: [17105749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105749/).
  55. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl 7): vii92–vii99, doi: [10.1093/annonc/mds253](https://doi.org/10.1093/annonc/mds253), indexed in Pubmed: [22997462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997462/).
  56. Carli M, Ferrari A, Matke A, et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(33): 8422–8430, doi: [10.1200/JCO.2005.01.4886](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.4886), indexed in Pubmed: [16293873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293873/).
  57. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma.* 2017; 2017: 1–8, doi: [10.1155/2017/8685638](https://doi.org/10.1155/2017/8685638), indexed in Pubmed: [29138631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138631/).
  58. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2016; 27(12): 2283–2288, doi: [10.1093/annonc/mdw430](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw430), indexed in Pubmed: [27733375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733375/).
  59. Hirbe AC, Cosper PF, Dahiya S, et al. Neoadjuvant ifosfamide and Epirubicin in the Treatment of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma.* 2017; 2017: 1–6, doi: [10.1155/2017/3761292](https://doi.org/10.1155/2017/3761292), indexed in Pubmed: [28546782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546782/).
  60. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 812–822, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30334-0), indexed in Pubmed: [28499583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499583/).
  61. Karpinsky G, Krawczyk MA, Izycka-Swieszewska E, et al. Tumor expression of survivin, p53, cyclin D1, osteopontin and fibronectin in predicting the response to neo-adjuvant chemotherapy in children with advanced malignant peripheral nerve sheath tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(3): 519–529, doi: [10.1007/s00432-018-2580-1](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2580-1), indexed in Pubmed: [29332262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332262/).
  62. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2008; 19(4): 533–543, v, doi: [10.1016/j.nec.2008.07.004](https://doi.org/10.1016/j.nec.2008.07.004), indexed in Pubmed: [19010279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010279/).
  63. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008; 113(3): 573–581, doi: [10.1002/cncr.23592](https://doi.org/10.1002/cncr.23592), indexed in Pubmed: [18521899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18521899/).
  64. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer.* 2006; 107(5): 1065–1074, doi: [10.1037/e458482008-005](https://doi.org/10.1037/e458482008-005).
  65. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42(2): 351–360, doi: [10.1007/978-3-540-47648-1\\_3515](https://doi.org/10.1007/978-3-540-47648-1_3515).
  66. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2): 115–122, doi: [10.1002/jso.23617](https://doi.org/10.1002/jso.23617), indexed in Pubmed: [24752878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752878/).
  67. Jensen AD, Uhl M, Chaudhri N, et al. Carbon Ion irradiation in the treatment of grossly incomplete or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors: acute toxicity and preliminary outcome. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 109, doi: [10.1186/s13014-015-0414-8](https://doi.org/10.1186/s13014-015-0414-8), indexed in Pubmed: [25943106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943106/).
  68. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg.* 2009; 249(6): 1014–1022, doi: [10.1097/SLA.0b013e-3181a77e9a](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e-3181a77e9a), indexed in Pubmed: [19474676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474676/).
  69. Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for > 1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2013; 15(2): 135–147, doi: [10.1093/neuonc/nos287](https://doi.org/10.1093/neuonc/nos287), indexed in Pubmed: [23161774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161774/).
  70. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer.* 2016; 56: 77–84, doi: [10.1016/j.ejca.2015.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.015), indexed in Pubmed: [26824706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26824706/).
  71. Hwang InK, Hahn SM, Kim HS, et al. Outcomes of Treatment for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Different Clinical Features Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Cancer Res Treat.* 2017; 49(3): 717–726, doi: [10.4143/crt.2016.271](https://doi.org/10.4143/crt.2016.271), indexed in Pubmed: [28052660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052660/).
  72. Longhi A, Errani C, Magagnoli G, et al. High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. *J Chemother.* 2010; 22(6): 413–418, doi: [10.1179/joc.2010.22.6.413](https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.6.413), indexed in Pubmed: [21303750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21303750/).
  73. Bishop AJ, Zagars GK, Torres KE, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Single Institution's Experience Using Combined Surgery and Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(5): 465–470, doi: [10.1097/COC.0000000000000303](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000303).
  74. Stucky CCH, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(3): 878–885, doi: [10.1245/s10434-011-1978-7](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1978-7), indexed in Pubmed: [21861229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861229/).
  75. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol.* 2011; 22(1): 207–214, doi: [10.1093/annonc/mdq338](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq338), indexed in Pubmed: [20656792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656792/).
  76. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13(7): 1537–1545, doi: [10.1200/JCO.1995.13.7.1537](https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.7.1537), indexed in Pubmed: [7602342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602342/).
  77. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 415–423, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4), indexed in Pubmed: [24618336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618336/).
  78. Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8(1): 127, doi: [10.1186/1750-1172-8-127](https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-127), indexed in Pubmed: [23972085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972085/).
  79. Torres KE, Liu J, Young E, et al. Expression of 'druggable' tyrosine kinase receptors in malignant peripheral nerve sheath tumour: potential molecular therapeutic targets for a chemoresistant cancer. *Histopathology.* 2011; 59(1): 156–159, doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03867.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03867.x), indexed in Pubmed: [21771036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771036/).
  80. Tawbi H, Thomas D, Lucas DR, et al. Epidermal growth factor receptor expression and mutational analysis in synovial sarcomas and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist.* 2008; 13(4): 459–466, doi: [10.1634/theoncologist.2007-0166](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0166), indexed in Pubmed: [18448562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448562/).
  81. Albritton KH, Rankin C, Coffin CM, et al. Phase II study of erlotinib in metastatic or unresectable malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *JCO.* 2006; 24(Suppl 18): 9518–9518, doi: [10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.9518](https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.9518).
  82. Widemann B, Meyer C, Cote G, et al. SARC016: Phase II study of everolimus in combination with bevacizumab in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1) related refractory malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *JCO.* 2016; 34(Suppl 15): 11053, doi: [10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.11053](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.11053).
  83. AeRang K, Reinke DK, Cichowski K, et al. SARC023: Phase I/II trial of ganetespib in combination with sirolimus for refractory sarcomas

- and malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *JCO*. 2014; 32(Suppl 15): TPS10603–TPS10603, doi: [10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.tps10603](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.tps10603).
84. Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *JCO*. 2009; 27(19): 3148–3153, doi: [10.1200/JCO.2008.20.5054](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5054), indexed in Pubmed: [19451433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451433/).
85. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *JCO*. 2009; 27(19): 3133–3140, doi: [10.1200/JCO.2008.20.4495](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4495), indexed in Pubmed: [19451436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451436/).
86. Yoo KH, Kim HS, Lee SuJ, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. *BMC Cancer*. 2015; 15(1): 154, doi: [10.1186/s12885-015-1160-x](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1160-x), indexed in Pubmed: [25885855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885855/).
87. Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer*. 2016; 122(9): 1408–1416, doi: [10.1002/cncr.29961](https://doi.org/10.1002/cncr.29961), indexed in Pubmed: [26970174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970174/).
88. Manji G, Patwardhan P, Lee S, et al. Phase 1/2 study of combination therapy with pexidartinib and sirolimus to target tumor-associated macrophages in malignant peripheral nerve sheath tumors. *JCO*. 2016; 34(Suppl 15): TPS11070–TPS11070, doi: [10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.tps11070](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.tps11070).
89. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(1): 66–72, doi: [10.1245/s10434-012-2573-2](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2573-2), indexed in Pubmed: [22878618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878618/).
90. Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma*. 2009; 2009: 756395, doi: [10.1155/2009/756395](https://doi.org/10.1155/2009/756395), indexed in Pubmed: [19360115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19360115/).
91. Malbari F, Spira M, B Knight P, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis: Impact of Family History. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40(6): e359–e363, doi: [10.1097/MPH.0000000000001156](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001156), indexed in Pubmed: [29683959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683959/).
92. Widemann BC, Italiano A. Biology and Management of Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, Myxofibrosarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: State of the Art and Perspectives. *JCO*. 2018; 36(2): 160–167, doi: [10.1200/JCO.2017.75.3467](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3467), indexed in Pubmed: [29220302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220302/).