

Tumor Maligno da Bainha de Nervo Periférico com Diferenciação Rbdomioblástica: Desafios Diagnósticos e Revisão de literatura

Rafaela Cabeda ^{1,*}, Bruno Vinícius Fauth ², Robson Rottenfusser ², Nicoli Taiana Henn ², Vitória Brusamarelo ¹

¹ Atitus Educação, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

* Correspondência: rafaela.cabeda@icloud.com.

Citação: Cabeda R, Fauth BV, Rottenfusser R, Henn NT, Brusamarelo V. Tumor Maligno da Bainha de Nervo Periférico com Diferenciação Rbdomioblástica: Desafios Diagnósticos e Revisão de literatura. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05 (1):bjcr85.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr85>

Recebido: 16 Março 2025

Aceito: 7 Maio 2025

Publicado: 12 Maio 2025

Resumo: O Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico (TMBNP) é um sarcoma raro, originado das células de Schwann ou de células pluripotentes da crista neural. Representa 5-10% dos sarcomas de partes moles, com prevalência de 1:100.000 na população geral. Sua etiologia pode ser esporádica, associada à neurofibromatose tipo 1 (NF1), ou associada à exposição à radiação. O diagnóstico é complexo e baseia-se em exames de imagem complementados com estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico. Seu tratamento consiste, idealmente, em ressecção cirúrgica completa, sendo a quimioterapia e radioterapia indicadas para tumores irresssecáveis. O prognóstico é geralmente desfavorável, com taxa de sobrevivência em cinco anos entre 50-60%. Relata-se o caso de uma paciente de 53 anos, com queixa de dor, aumento de volume na coxa esquerda e nodulação inguinal, inicialmente diagnosticada como hérnia inguinal. Após biópsia, foi identificada neoplasia de células fusiformes, e a paciente foi encaminhada para investigação. A ressonância magnética revelou uma massa abdominal de 361,6 cm³, com metástases no peritônio e nódulos pulmonares. A análise imuno-histoquímica inicial sugeriu rabdomiossarcoma, mas uma nova biópsia confirmou diagnóstico de TMBNP com diferenciação rabdomioblástica. O tratamento foi alterado para quimioterapia com Doxorubicina e Ifosfamida, mas a paciente evoluiu de forma desfavorável, optando-se pela abordagem paliativa.

Palavras-chave: Sarcoma; Tumor da Bainha de Nervos Periféricos; Neoplasias Induzidas por Radiação.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

1.1. Definição e Epidemiologia

O tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) é um tipo raro de sarcoma de partes moles, com origem nas células de Schwann ou nas células pluripotentes da crista neural [1]. Ele representa 5-10% dos sarcomas de partes moles [2,3], tendo prevalência de 1:100.000 na população geral e incidindo igualmente entre homens e mulheres [4]. Essa doença inicia-se em idade precoce, aos 30-50 anos em média, podendo, a depender de fatores de risco, ocorrer ainda mais cedo [5]. Conforme a OMS essa neoplasia pode ser classificada em subtipos, incluindo: epitelial, glandular e tumor de Triton.

1.2. Etiologia e Fatores de Risco

A respeito da etiologia do TMBNP, parece haver uma associação entre essa doença e alguns fatores de risco, como neurofibromatose tipo 1 (NF1), exposição prévia à radiação ionizante (incluindo radioterapia) e, considerando que essa doença leva vários anos para

ser desenvolvida, idade avançada [5]. Os casos não associados a essas condições são, de maneira geral, consideradas esporádicos [6]. Em um estudo retrospectivo, 50% dos pacientes com TMBNP eram portadores de NF1, e 10% dos pacientes com essa mesma doença tinham história de exposição prévia à radiação [4]. De maneira similar, uma revisão de literatura apontou que 10-13% dos casos de TMBNP apresentava história prévia de irradiação terapêutica [7], e, em casos como esses, uma revisão sistemática apontou que a latência entre a exposição à radiação e o diagnóstico do TMBNP é de 13 ± 8 anos [8]. Nos casos de TMBNP associados a NF1, existem evidências de que essa neoplasia maligna tem origem na progressão de lesões pré-cancerosas, como o neuroma plexiforme (NP) e a neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico desconhecido (NNAPBD). Esse processo, no entanto, é lento, justificando o reconhecimento de “idade avançada” como fator de risco [5].

1.3. Manifestações Clínicas

Clinicamente, o TMBNP manifesta dor, parestesias e fraqueza muscular, sendo difícil de diferenciar de outras condições clínicas que cursem com neuropatia; e ocorre com maior frequência na porção proximal dos membros, no tronco, na cabeça e no pescoço [4,9–12]. Pode surgir como massa pequena e indolor, que evolui com crescimento acelerado, dor neuropática e perda de peso concomitante [1]. Conforme o tumor cresce e a doença se espalha, há relatos que apontam complicações, como metástases cerebrais, síndrome de Brown-Sequard e síndrome da cauda equina [1].

1.4. Diagnóstico

Em relação ao diagnóstico desse tipo de tumor, não existem critérios altamente acurados, pois as similaridades com outros sarcomas de partes moles tornam essa distinção difícil [5]. Conforme resumido pelo guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de 2022, esse diagnóstico pode ser feito de maneira convencional, com imagem e estudo patológico, ou associar análise genética e molecular, para ter melhor acurácia e estadiamento da doença. No que tange aos exames de imagem, o NCCN recomenda tanto ressonância nuclear magnética (RNM) quanto tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan).

Na RM, o TMBNP aparece como hipointenso em T1WI e hiperintenso em T2WI. É possível ter 100% de especificidade com esse método, em caso de presença concomitante de edema perilesional, necrose/degeneração cística e margens irregulares [13]. O guideline do NCCN também recomenda usar PET-scan para diagnóstico dessa neoplasia, que é possivelmente mais sensível do que a RM para essa finalidade. Esse exame pode, também, evidenciar metástases em tempo real.

A realização da biópsia por agulha grossa (core needle biopsy) é fortemente recomendada no diagnóstico do TMBNP, devido ao fato de ter, em geral, alta acurácia e baixo risco de disseminação de lesões ao longo do trajeto da agulha [5]. Deve-se, no entanto, manter em mente que esse procedimento possui riscos, como lesão nervosa e piora da dor [14,15]. Junto à biópsia, recomenda-se realizar punção aspirativa por agulha fina, empregando teste de imuno-histoquímica com marcador H3K27me3 [16]. É discutível, contudo, a realização de biópsia se houver possibilidade de ressecção upfront, pois existe o risco de resultado falso-negativo à biópsia, considerando que ela pode não ser representativa da lesão maligna, visto que as células do TMBNP tendem a estar misturadas junto a lesões precursoras e lesões benignas [17].

No contexto de análise patológica dessa neoplasia, não há um grupo específico de marcadores definido para o TMBNP e, por isso, torna-se difícil de distingui-la de outros sarcomas de partes moles, de modo que o diagnóstico baseia-se na exclusão dos outros diagnósticos diferenciais [5]. Macroscopicamente, o tumor é uma massa branca, sólida e frequentemente ligada a uma raiz nervosa [30]. Seu aspecto microscópico não é específico

para a patologia e, portanto, não pode ser usado, isoladamente, para diagnóstico; no entanto, é útil para afastar outros tipos de neoplasia [31].

1.5. Tratamento

Considerando a alta agressividade dessa neoplasia, o arsenal terapêutico é relativamente limitado, de modo que o único tratamento efetivo é a ressecção completa da lesão, com margens livres, que acarreta maior taxa de sobrevida em 5 anos, bem como menor taxa de recidivas [18]. A quimioterapia pode ser uma opção para pacientes com lesões irresssecáveis. Nesse contexto, a Doxorubicina é considerada tratamento de primeira linha. Quanto ao uso como adjuvante ao tratamento cirúrgico, vários estudos demonstraram não haver aumento de sobrevida ou redução da taxa de recidivas [19].

O uso da radioterapia, no manejo do TMBNP, resulta em um ótimo controle local da doença [20,21] e é frequentemente recomendado em caso de lesão de alto-grau ou de diâmetro >5 cm [22]. Como terapia adjuvante à cirurgia, a irradiação em si não traz benefícios no tocante à sobrevida, mas pode ser empregada com finalidade de tornar ressecáveis lesões previamente irresssecáveis [23]. De maneira similar, a braquiterapia pode, também, ser benéfica [24]. A terapia-alvo pode vir a se tornar uma opção para pacientes com doença irresssecável ou metastática. Conforme exposto por [5], vários esquemas foram testados, mas, atualmente, nenhum está bem estabelecido ou claramente a frente dos demais, embora algumas drogas mostrem-se promissoras [32,33].

1.6. Prognóstico

A despeito dos avanços recentes no tratamento do TMBNP, seu prognóstico permanece sombrio, visto que a sobrevida mediana é, aproximadamente, 6 anos [25] e a taxa de sobrevida em cinco anos permanece em torno de 50-60% [4,25–28]. Além disso, não há consenso sobre sistemas para predizer desfechos e prognósticos dessa doença [5]. No entanto, é digno de nota que o sistema de graduação para sarcomas, desenvolvido pelo Grupo de Sarcoma da Federação Francesa de Centros de Câncer, apresenta forte correlação com desfechos de sobrevivência quando classifica a doença como “de alto grau” [34,35]. Pode-se citar, como fatores independentes de pior prognóstico: presença de mutação NF1 [25,26,29]; idade >60 anos [25]; tumor >5 cm [4,25]; e ressecção R2 (em comparação com R0 ou R1) [5].

2. Relato de Caso

2.1. História Clínica

Paciente do sexo feminino, 53 anos, vem a consulta em ambulatório de oncologia de hospital terciário, no dia 22/09/2023, encaminhada em decorrência de achado em biópsia, queixando-se de dor, calor, aumento de volume em face anterior da coxa esquerda, associada a nodulação em região inguinal esquerda. Durante a consulta, a paciente relata que essa nodulação surgiu há quatro meses e, inicialmente, recebeu o diagnóstico de hérnia inguinal, de modo que a paciente foi submetida a procedimento cirúrgico para correção desse defeito no final do mês de agosto. Refere, no entanto, que, durante a cirurgia, a então equipe assistente encontrou, não um saco herniário, mas uma massa de origem desconhecida na topografia da lesão e, portanto, optou por realizar biópsia, a qual evidenciou “neoplasia de células fusiformes” — motivo do encaminhamento.

Ao exame físico, confirmaram-se as queixas da paciente e observou-se ferida operatória com deiscência de sutura na região inguinal esquerda, drenando secreção sanguinolenta. Em relação aos antecedentes clínicos da paciente, é digno de nota o fato de que, apesar de não ter histórico familiar oncológico, a paciente apresentava história prévia de neoplasia de colo uterino em 2013, manejada com cirurgia e radioterapia. Considerando-se a necessidades de estadiamento da neoplasia, realização de imuno-histoquímica do

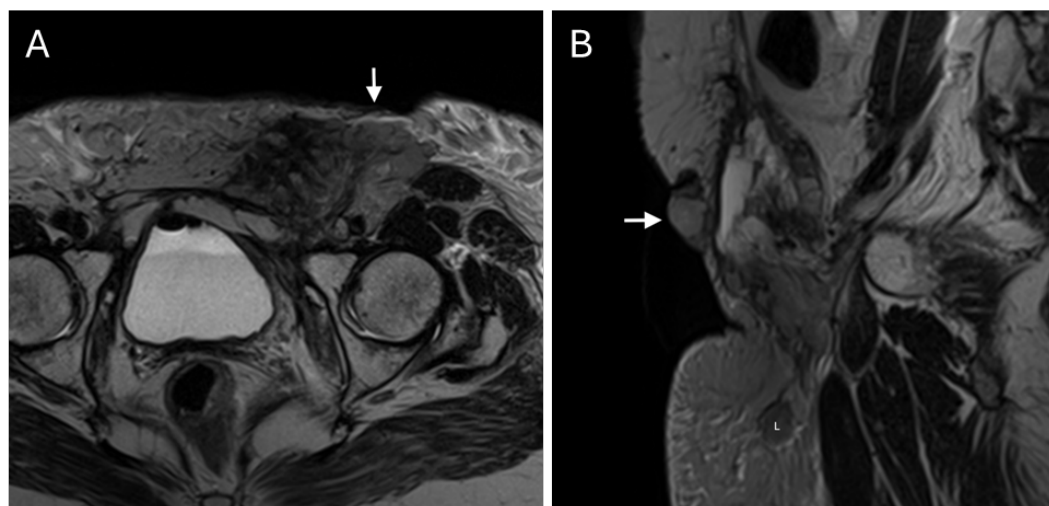
material biopsiado, avaliação diagnóstica de provável trombose venosa profunda (TVP) e intensa flogose na região inguinal, optou-se por internar a paciente.

2.2. Investigação por Exames de Imagem

Durante a internação, realizou-se extensa avaliação complementar do quadro da paciente. Dentre os exames de imagem solicitados e os achados que evidenciaram, merecem destaque: uma ressonância nuclear magnética (RNM) da região pélvica e uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, cujos achados podem ser vistos nas Figuras 1 e 2, e estão descritos a seguir. A RNM demonstrou (Figura 1A e 1B), além de trombo em veia femoral externa esquerda, uma massa na parede abdominal, medindo 361,6 cm³, com contornos lobulados, hipossinal em T1, hipersinal em T2, restrição à difusão de água e realce pelo meio de contraste utilizado, relacionável a lesão neoplásica, acometendo pele, tecido subcutâneo, planos musculares subjacentes, ventre do músculo reto abdominal esquerdo e a musculatura adutora da coxa, bem como comprimindo a veia femoral comum; e vários nódulos com as mesmas características radiológicas observadas na massa previamente descrita, estando um deles no ventre do músculo reto abdominal direito (medindo 1,4 cm³, relacionável a lesão neoplásica secundária) e os demais implantados no peritônio da paciente, sendo o maior desses de volume de 13 cm³.

Por sua vez, a TC em questão trouxe à luz esparsos nódulos de contornos lobulados e densidade de partes moles nos pulmões, sugestivos de lesão neoplásica secundária. Nesse momento, a análise imuno-histoquímica (IHQ) também fora solicitada e, no dia 24/09/2023, a paciente recebeu alta hospitalar, com orientação de que, quando o resultado da análise em questão fosse liberado, a paciente deveria retirá-lo e agendar nova consulta no ambulatório de oncologia, para instituição de plano terapêutico adequado.

Figura 1. Imagens de ressonância magnética de 23/09/2023, ponderadas em T2, nos planos axial (A) e sagital (B), demonstrando massa na parede abdominal da fossa ilíaca esquerda, comprometendo os planos musculares e o tecido adiposo subcutâneo até a superfície cutânea (seta branca em A e B). Também pode-se observar linfonodomegalia na região inguinal esquerda ("L" em B).



3.3. Análise Histopatológica e Primeira Análise por Imuno-Histoquímica

No momento do retorno ao ambulatório, foi constatado, no resultado do exame previamente solicitado, "neoplasia maligna de padrão fusocelular, com componente rabdoide", de alto grau histológico (grau 3 conforme classificação da Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer — FNCLCC), com índice mitótico de até 23/mm² e áreas de necrose tumoral. Frente a isso, levantou-se, como principal hipótese, o

diagnóstico de rabdomiossarcoma fusocelular/esclerosante. Quanto aos marcadores testados, houve positividade para desmina (clone DE-R-11), miogenina (clone F5D), MyoD1 (clone EP212) e INI-1 (clone MRQ-27); e negatividade para pancitoqueratina, C-KIT, DOG1, CD34, S100, actina, TLE1, MUC4 e SATB2. A partir dessas informações, traçou-se plano terapêutico baseado em 15 sessões de radioterapia, com dose de 2.5 Gy por sessão.

Figura 2. Imagem de tomografia computadorizada sem contraste de 08/01/2024, no plano axial, demonstrando crescimento da lesão, com maior comprometimento cutâneo e com focos gasosos e calcificados de permeio.



3.4. Segunda Análise Imuno-Histoquímica

Considerando a baixa prevalência para o diagnóstico sugerido por esse estudo anatomopatológico, a equipe assistente procedeu com solicitação de nova análise imuno-histoquímica da amostra tecidual previamente colhida, em outro serviço de patologia, para a confirmação do diagnóstico, tendo em vista a raridade do quadro e o eventual impacto na definição do tratamento. Nessa nova análise, o diagnóstico elucidado foi de "tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST), com diferenciação rabdomioblástica", de alto grau histológico (grau 3 cf. FNCLCC). Quanto aos marcadores histológicos, houve positividade para desmina (clone D33), miogenina (clone FD5), MyoD1 (clone 5.8A) e CDK4 (clone EP180); bem como negatividade para proteína S-100 (policlonal), actina, citoceratinas, CD34, MDM2 e, a ser destacado, H3.3 K27me (clone K27-C36B11), cuja perda de expressão corrobora a hipótese de MPNST. As diferenças entre os achados da primeira e da segunda análise podem ser vistas na Tabela 1.

3.5. Tratamento e Desfecho

Nesse momento, o regime de tratamento foi modificado para adequar-se ao novo diagnóstico, com instituição de protocolo de quimioterapia, com Doxorrubicina e

Ifosfamida. Apenas uma única aplicação dessa medicação foi realizada, pois a paciente evoluiu de maneira desfavorável, de modo que, em decisão conjunta com a família, a terapia passou a ter intuito exclusivamente de palição.

Tabela 1. Principais diferenças entre os marcadores imuno-histoquímicos testados em ambas as análises, bem como seus resultados. Destaca-se a perda da expressão do H3.3 K27me, de-tectada na segunda análise, que corrobora a hipótese de MPNST. A positividade de desmina, miogenina, MyoD1, bem como a negatividade para Citoceratinas e proteína S-100, achados vistos acima, sugeririam rabdomiossarcoma na ausência da perda do H3.3 K27me.

Marcador	Primeira Análise IHQ	Segunda Análise IHQ
Desmina	Positivo (clone DE-R-11)	Positivo (clone D33)
Miogenina	Positivo (clone F5D)	Positivo (clone FD5)
MyoD1	Positivo (clone EP212)	Positivo (clone 5.8A)
INI-1	Positivo (clone MRQ-27)	Não testado
CDK4	Não testado	Positivo (clone EP180)
Proteína S-100	Negativo (policlonal)	Negativo (policlonal)
Actina	Negativo	Negativo
Citoceratinas	Negativo	Negativo
CD34	Negativo	Negativo
C-KIT	Negativo	Não testado
DOG1	Negativo	Não testado
TLE1	Negativo	Não testado
MUC4	Negativo	Não testado
SATB2	Negativo	Não testado
MDM2	Não testado	Negativo
H3.3 K27me	Não testado	Negativo

4. Discussão e Conclusão

O caso apresentado corrobora os achados descritos na literatura sobre o tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) com diferenciação rabdomioblástica, uma neoplasia rara e agressiva. A paciente em questão apresentava histórico de radioterapia prévia, fator de risco conhecido para o desenvolvimento desse tipo de tumor [5]. Esse dado está alinhado com estudos que indicam uma latência média de 13 ± 8 anos entre a exposição à radiação e o diagnóstico da neoplasia [8], reforçando a hipótese de uma relação causal entre esses eventos.

A evolução clínica da paciente também seguiu o padrão relatado na literatura, com manifestações iniciais inespecíficas, como dor neuropática e crescimento de massa em uma localização típica (tronco e coxa proximal) [4,9-12]. Isso enfatiza a dificuldade diagnóstica desse tipo de tumor, já que os sintomas iniciais podem ser confundidos com outras condições benignas. A confusão diagnóstica foi evidente neste caso, visto que inicialmente a lesão foi interpretada como uma hérnia inguinal, atrasando a investigação oncológica.

O diagnóstico definitivo do TMBNP com diferenciação rabdomioblástica foi estabelecido apenas após análises imuno-histoquímicas detalhadas. A expressão de marcadores como desmina, miogenina e MyoD1 confirmou a diferenciação rabdomioblástica, característica rara, mas descrita na literatura [16]. A perda de expressão da proteína H3K27me3 corroborou o diagnóstico, reforçando a importância da imuno-histoquímica para a distinção entre sarcomas de partes moles.

O estadiamento revelou uma doença avançada, com metástases para o peritônio e os pulmões, padrão compatível com relatos anteriores de disseminação do TMBNP [1,4,6]. Estudos apontam que a presença de metástases à apresentação está associada a pior prognóstico, reduzindo significativamente a sobrevida global [25]. Esse aspecto, aliado ao alto grau histológico do tumor (grau 3 segundo a classificação da FNCLCC), indicava um prognóstico reservado para a paciente [34,35].

O tratamento inicial com radioterapia foi baseado na hipótese diagnóstica preliminar de rabdomiossarcoma. Contudo, com a confirmação do TMBNP, a abordagem foi ajustada para quimioterapia com Doxorrubicina e Ifosfamida, regime recomendado para sarcomas de alto grau [19]. Apesar da adoção dessa estratégia, a paciente evoluiu desfavoravelmente, o que levou à mudança do foco terapêutico para cuidados paliativos.

O caso ilustra a complexidade do manejo do TMBNP, evidenciando as dificuldades diagnósticas e terapêuticas envolvidas. A ausência de diretrizes padronizadas para o tratamento dessa neoplasia também representa um desafio clínico, tornando necessária a individualização da abordagem terapêutica. Nesse contexto, a ressecção cirúrgica completa permanece como a principal opção curativa, mas nem sempre é viável em casos de doença avançada. Além disso, destacam-se limitações enfrentadas no processo diagnóstico e terapêutico, como a indisponibilidade de estudos moleculares e as restrições quanto às opções terapêuticas disponíveis, o que pode ter impactado negativamente a condução do caso [18].

Em termos prognósticos, os fatores mais relevantes para a sobrevida incluem tamanho tumoral superior a 5 cm, idade acima de 60 anos, mutação no gene NF1 e ressecção incompleta (R2) [25,26,29]. No presente caso, a presença de vários desses fatores adversos reforçou a gravidade do quadro e a baixa probabilidade de resposta ao tratamento proposto. Diante desse cenário, reforça-se a importância de diagnóstico precoce e condutas terapêuticas agressivas na abordagem do TMBNP. Além disso, o papel das equipes multidisciplinares torna-se essencial no manejo de sarcomas raros, possibilitando uma avaliação abrangente do caso, maior precisão diagnóstica e a escolha de condutas terapêuticas mais adequadas. Estudos futuros são essenciais para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo terapias-alvo e imunoterapias, que possam oferecer melhores perspectivas de tratamento para pacientes com essa neoplasia de prognóstico tão desfavorável.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que o paciente aprovou o estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque. Aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Atitus Educação, protocolo 81442924.5.0000.5319 de 09/07/2024.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: The clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology*. 2003 Sep 9;61(5):696–698. doi:10.1212/01.wnl.0000078813.05925.2c. PMID: 12963767.
2. Cai Z, Tang X, Liang H, Yang R, Yan T, Guo W. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Sep 30;18(1):257. doi: 10.1186/s12957-020-02036-x. PMID: 32998743; PMCID: PMC7528472.
3. Vauthey JN, Woodruff JM, Brennan MF. Extremity malignant peripheral nerve sheath tumors (neurogenic sarcomas): a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 1995 Mar;2(2):126–31. doi: 10.1007/BF02303627. PMID: 7728565.
4. Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, Pockaj BA, Ocal IT, Rose PS, Wasif N. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):878–85. doi: 10.1245/s10434-011-1978-7. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21861229.

5. Yao C, Zhou H, Dong Y, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S, Wang Z, Lai J, Goutham Kota V, Hasan Abdulla Hasan Abdulla M, Lu H. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Latest Concepts in Disease Pathogenesis and Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 8;15(4):1077. doi: 10.3390/cancers15041077. PMID: 36831419; PMCID: PMC9954030.
6. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986 May 15;57(10):2006-21. doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006::aid-cnrcr2820571022>3.0.co;2-6. PMID: 3082508.
7. Farid M, Demicco EG, Garcia R, Ahn L, Merola PR, Cioffi A, Maki RG. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist*. 2014 Feb;19(2):193-201. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0328. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24470531; PMCID: PMC3926794.
8. Yamanaka R, Hayano A. Radiation-Induced Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2017 Sep;105:961-970.e8. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.010. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602926.
9. Mowery A, Clayburgh D. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Analysis of the national cancer database. *Oral Oncol*. 2019 Nov;98:13-19. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.010. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31525622.
10. Yan P, Huang R, Hu P, Liu F, Zhu X, Hu P, Yin H, Zhang J, Meng T, Huang Z. Nomograms for predicting the overall and cause-specific survival in patients with malignant peripheral nerve sheath tumor: a population-based study. *J Neurooncol*. 2019 Jul;143(3):495-503. doi: 10.1007/s11060-019-03181-4. Epub 2019 May 14. PMID: 31089923.
11. Le Guellec S, Decouvelaere AV, Filleron T, Valo I, Charon-Barra C, Robin YM, Terrier P, Chevreau C, Coindre JM. 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 Jul;40(7):896-908. doi: 10.1097/PAS.0000000000000655. PMID: 27158754.
12. Zhou HY, Jiang S, Ma FX, Lu H. Peripheral nerve tumors of the hand: Clinical features, diagnosis, and treatment. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5086-5098. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5086. PMID: 33269245; PMCID: PMC7674743.
13. Broski SM, Johnson GB, Howe BM, Nathan MA, Wenger DE, Spinner RJ, Amrami KK. Evaluation of (18)F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiol*. 2016 Aug;45(8):1097-105. doi: 10.1007/s00256-016-2394-7. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27115884.
14. Graham DS, Russell TA, Eckardt MA, Motamedi K, Seeger LL, Singh AS, Bernthal NM, Kalbasi A, Dry SM, Nelson SD, Elashoff D, Levine BD, Eilber FC. Oncologic Accuracy of Image-guided Percutaneous Core-Needle Biopsy of Peripheral Nerve Sheath Tumors at a High-volume Sarcoma Center. *Am J Clin Oncol*. 2019 Oct;42(10):739-743. doi: 10.1097/COC.0000000000000591. PMID: 31436746.
15. Pianta M, Chock E, Schlicht S, McCombe D. Accuracy and complications of CT-guided core needle biopsy of peripheral nerve sheath tumours. *Skeletal Radiol*. 2015 Sep;44(9):1341-9. doi: 10.1007/s00256-015-2185-6. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26078215.
16. Mito JK, Qian X, Doyle LA, Hornick JL, Jo VY. 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 Aug 1;148(2):179-189. doi: 10.1093/ajcp/aqx060. PMID: 28898989.
17. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neurooncol Adv*. 2019 Nov 14;2(Suppl 1):i40-i49. doi: 10.1093/noajnl/vdz047. PMID: 32642731; PMCID: PMC7317062.
18. Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, Hornicek FJ, Harmon DC, Delaney TF, Williams Z. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg*. 2013 Jan;118(1):142-8. doi: 10.3171/2012.9.JNS101610. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23101443.
19. Zehou O, Fabre E, Zelek L, Sbidian E, Ortonne N, Banu E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 23;8:127. doi: 10.1186/1750-1172-8-127. PMID: 23972085; PMCID: PMC3766199.
20. Sloan L, Terezakis SA, Blakeley JO, Slobogean B, Kleinberg LR. Long-term outcomes of radiation therapy (RT) in the management of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2018;102(3):e474-e475. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.1357>
21. Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, Ondos J, Dombi E, Camphausen K, Widemann BC, Kaushal A. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol*. 2014 Nov 17;4:324. doi: 10.3389/fonc.2014.00324. PMID: 25452937; PMCID: PMC4233912.
22. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5):1573-7. PMID: 11894862.
23. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM, Li XA, Lucas D, Petersen IA, DeLaney TF, Freeman CR, Finkelstein SE, Hitchcock YJ, Bedi M, Singh AK, Dundas G, Kirsch DG. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2231-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.5828. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667281; PMCID: PMC4486342.
24. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, Schild SE, Gunderson LL. Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Sep 1;42(2):351-60. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00223-5. PMID: 9788415.

25. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WM, Ho VKY, van der Graaf WT, van Dalen T, van de Sande MAJ, van Houdt WJ, Grünhagen DJ, Verhoef C. A nationwide cohort study on treatment and survival in patients with malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;124:77-87. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.014. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31760312.
26. Miao R, Wang H, Jacobson A, Lietz AP, Choy E, Raskin KA, Schwab JH, Deshpande V, Nielsen GP, DeLaney TF, Cote GM, Hornicek FJ, Chen YE. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiother Oncol*. 2019 Aug;137:61-70. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.015. Epub 2019 May 9. PMID: 31078939.
27. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E, Isambert N, Thariat J, Linassier C, Bertucci F, Bay JO, Bellesoeur A, Penel N, Le Guellec S, Filleron T, Chevreau C. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer*. 2016 Mar;56:77-84. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.015. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26824706.
28. Watson KL, Al Sanna GA, Kivlin CM, Ingram DR, Landers SM, Roland CL, Cormier JN, Hunt KK, Feig BW, Ashleigh Guadagnolo B, Bishop AJ, Wang WL, Slopis JM, McCutcheon IE, Lazar AJ, Torres KE. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg*. 2017 Jan;126(1):319-329. doi: 10.3171/2015.12.JNS152443. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27035165; PMCID: PMC5045773.
29. Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF, Birch R, Grimer RJ. 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. Epub 2009 Apr 7. PMID: 19360115; PMCID: PMC2666272.
30. Thway K, Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *Ann Diagn Pathol*. 2014 Apr;18(2):109-16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.10.007. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24418643.
31. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1914-26. doi: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1914::aid-cnrc1214>3.0.co;2-3. PMID: 11346874.
32. De Raedt T, Walton Z, Yecies JL, Li D, Chen Y, Malone CF, Maertens O, Jeong SM, Bronson RT, Lebleu V, Kalluri R, Normant E, Haigis MC, Manning BD, Wong KK, Macleod KF, Cichowski K. Exploiting cancer cell vulnerabilities to develop a combination therapy for ras-driven tumors. *Cancer Cell*. 2011 Sep 13;20(3):400-13. doi: 10.1016/j.ccr.2011.08.014. PMID: 21907929; PMCID: PMC3233475.
33. Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, Wu J, Rizvi TA, Brundage ME, Eaves D, Widemann B, Kim MO, Dombi E, Sabo J, Hardiman Dudley A, Niwa-Kawakita M, Page GP, Giovannini M, Aronow BJ, Cripe TP, Ratner N. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):340-7. doi: 10.1172/JCI60578. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23221341; PMCID: PMC3533264.
34. Wakeman KM, Zhang QS, Bandhlish A, Cranmer LD, Ricciotti RW, Mantilla JG. Fédération Nationale Des Centres de Lutte Contre Le Cancer (FNCLCC) Grading, Margin Status and Tumor Location Associate With Survival Outcomes in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Am J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;45(1):28-35. doi: 10.1097/COC.0000000000000877. PMID: 34962906.
35. Lucas CG, Vasudevan HN, Chen WC, Magill ST, Braunstein SE, Jacques L, Dahiya S, Rodriguez FJ, Horvai AE, Perry A, Pekmezci M, Raleigh DR. Histopathologic findings in malignant peripheral nerve sheath tumor predict response to radiotherapy and overall survival. *Neurooncol Adv*. 2020 Oct 1;2(1):vdaa131. doi: 10.1093/oaajnl/vdaa131. PMID: 33880447; PMCID: PMC8044670.