

# Tumoragnosztikus célzott terápia – tropomiozin-receptor-tirozinkináz gátlása a gyakorlatban

KISS EDINA, PÁPAI ZSUZSANNA

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

**Levelezési cím:**

Dr. Kiss Edina, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ,  
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111–113.  
E-mail: edina.kiss.dobos@gmail.com, tel.: +36-1-475-2629

**Közlésre érkezett:**

2022. február 5.

**Elfogadva:**

2022. március 3.

A tumoragnosztikus terápiák specifikus genomiális változásokat céloznak meg függetlenül a daganat lokalizációjától és szövettani altípusától. A neurotrofikus tropomiozin-receptor-tirozinkináz (NTRK) génfúziók jelentős drivergéncélpontok gyermek- és felnőttkori daganatokban egyaránt. Az első generációs TRK-inhibitorok a tropomiozin-receptor-tirozinkináz fúziós fehérjék szelektív gátlásával gyors, hatékony és tartós daganatellenes hatást nyújtanak kedvező mellékhatásprofil mellett. Az esetismertetés során lágyszarkómában szenvedő fiatal felnőtt nőbeteg esetét mutatjuk be, akinél a többszörösen recidiváló alsó végtagi daganat 3 év után disszeminálódott, az alkalmazott szisztémás kezelések azonban érdemi terápiás választ nem mutattak. Molekuláris diagnosztikai vizsgálattal egy nagyon ritka driver onkológiai célpont, a neurotrofikus tropomiozin-receptor-tirozinkináz 3 gént érintő transzlokáció igazolódott. Kényelmes és biztonságos TRK-gátló larotrectinibterápiát alkalmaztunk jó effektivitással, kiváló életminőség mellett. A larotrectinib volt az első és egyetlen szisztémás terápia, melyre ez az áttétes lágyszarkóma reagált. *Magy Onkol* 66:29-33, 2022

**Kulcsszavak:** tumoragnosztikus, célzott terápia, TRK-gátlók, larotrectinib

*Tumor agnostic therapies target specific genomic alterations regardless of tumor localization and histological subtype. Neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusions are important driver gene targets in both pediatric and adult tumors. The first generation TRK inhibitors provide a rapid, effective, and long-lasting anti-tumor effect with a favorable side effect profile through selective inhibition of TRK fusion proteins. In the case report, we present a case of a young adult female patient with soft tissue sarcoma, in whom the multiple recurrent lower limb tumor disseminated after 3 years, but the systemic treatments used did not show a meaningful therapeutic response. Molecular diagnostic method confirmed the translocation of a very rare driver oncology target, the neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase 3 gene. We used convenient and safe inhibitor of tropomyosin receptor tyrosine kinase larotrectinib therapy with good efficacy and excellent quality of life. Larotrectinib was the first and only systemic therapy to which this metastatic soft tissue tumor responded.*

*Kiss E, Pápai Z. Tumor-agnostic targeted therapy – tropomyosin receptor tyrosine kinase inhibition in practice. *Magy Onkol* 66:29-33, 2022*

**Keywords:** tumor-agnostic, targeted therapy, TRK inhibitors, larotrectinib

**BEVEZETÉS****Tumoragnosztikus terápia**

A személyre szabott, molekuláris diagnosztikai vizsgálatokon alapuló daganatellenes kezelések szemléletváltást jelenthetnek az onkológiában. A molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődésével egyre több driver célpont kerül felismerésre, melyek szelektív gátlása individualizálja a daganatok kezelését. A tumoragnosztikus terápia onkogén genetikai eltéréseket céloznak meg a daganat lokalizációjától és szövettani altípusától függetlenül [1–3].

Az NTRK (neurotrofikus tropomiozin-receptor-tirozinkináz) géncsalád az NTRK1, NTRK2 és NTRK3 géneket foglalja magába, melyek az idegrendszer fejlődésében és működésében fontos szerepet játszó tropomiozin-receptor-tirozinkináz A, B, C (TRKA, B, C) növekedésifaktor-receptorokat kódolják [4, 5].

Az NTRK-génfúziók bármelyik NTRK gént érintő fontos driver célpontok, de leggyakrabban az NTRK1 és NTRK3 génekben detektálhatóak [6]. A génfúziók az NTRK és egy másik gén, úgynevezett fúziós partner intra- vagy interkromoszomális átrendeződései következtében jönnek létre és kóros, fúziós fehérjék kialakulását eredményezik, melyek onkogén hajtóerőként viselkednek folyamatos sejtproliferációt és csökkent sejtapoptózist eredményezve [1, 2, 6–8]. Meg kell jegyezni, hogy az NTRK-génfúziót gyakran génmutációként említik, ami nem azonos nomenklátúra. Míg a génfúziók onkogén driverek, a mutációk a korábbi TRK-gátló terápia mellett kialakuló szerzett genetikai eltérések, melyek terápiaerezisztenssé teszik a daganatot a kezeléssel szemben [5].

Az NTRK-génfúziók gyermek- és felnőttkori daganatokban egyaránt előfordulnak, nagyon ritkák, a humán szolid tumorok legfeljebb 1%-ában detektálhatóak. Tumortípusonként változik a gyakoriságuk, gyakrabban társulnak a ritka daganatokkal [1, 2, 5, 6]. Többféle molekuláris diagnosztikai módszerrel azonosíthatók az NTRK-génfúziók és fúziós fehérjék, melyek közül a legpontosabb meghatározás az új generációs szekvenálással érhető el [7, 9].

A TRK fúziós fehérjék szelektív blokkolására fejlesztették ki a TRK-gátlókat, melyek képesek mindhárom TRK-proteinkináz gátolni [5]. Jelenleg két első generációs, törzskönyvezett TRK-gátló terápia, a larotrektrinib és az entrektinib áll rendelkezésünkre [10, 11]. A második generációs repotrektrinib és szelitrektinibbel a kezelések jelenleg kísérleti fázisban vannak, az előzetes eredmények nagyon biztatóak [12, 13]. Az első generációs TRK-inhibitorok mellett kialakuló rezisztenciát oldják fel a kis molekulásúlyuknak és kompakt szerkezetüknek köszönhetően [14, 15].

A larotrektrinib egy erős és szelektív pan-TRK-inhibitor, mellyel gyors, hatékony és tartós daganatellenes hatás érhető el kimutatott NTRK-fúzió-pozitív daganatok esetén kedvező toxicitási profil mellett, függetlenül a daganat lokalizációjától, szövettani típusától és a beteg életkorától [2, 5, 16, 17].

**Lágyrésztumor**

Lágyrészdaganatnak nevezzük az összes nem epiteliális eredetű, extraszkeletálisan elhelyezkedő szolid tumort a WHO-osztályozás szerint. A rosszindulatú lágyrésztumor igen ritka, az összes malignóma mintegy 1%-át teszi ki [18–22]. Nagyon változatos, heterogén betegcsoport, több mint 50 szövettani altípussal, mely bármely anatómiai lokalizációban előfordulhat, de az esetek több mint fele a végtagokon jelentkezik. A betegség onkológiai kezelése multimodalitású megközelítést, komplex ellátást igényel. A sebészi radikalitás alapvetően meghatározza a betegség kimenetelét. Sikeres műtét esetén körülbelül kétszer hosszabb élettartam várható (>4 év), mint inkomplett beavatkozás során. Az előrehaladott stádiumú betegség esetén alkalmazott szisztémás kezelések száma és hatékonysága is korlátozott [18, 21, 22]. Ezért ebben a betegcsoportban nagy jelentőséggel bír egy lehetséges driver onkogén detektálása és célzott blokkolása.

**ESETBEMUTATÁS****Lokalizált betegség**

A diagnózis felállításakor 47 éves nőbeteg anamnézisben császármetszésen kívül egyéb műtét vagy betegség nem szerepelt.

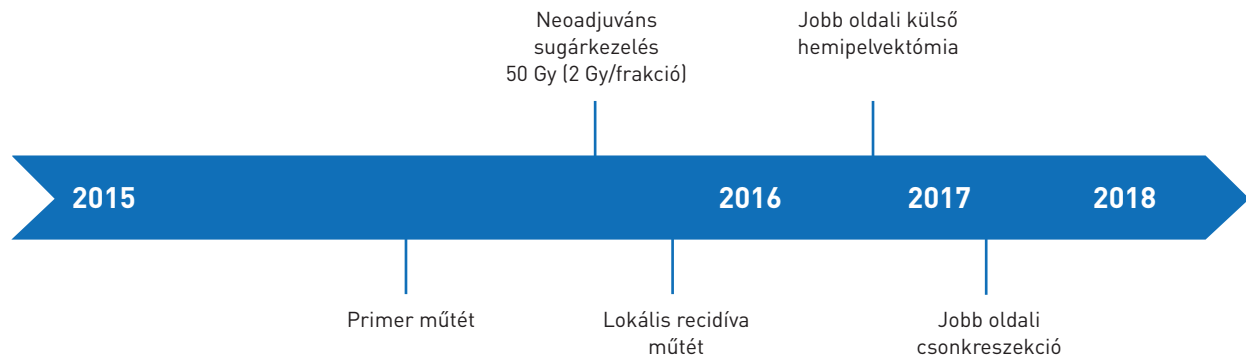
2015. júniusban a jobb csípő-comb határán növekvő daganat jelentkezett, melyet a medence-CT is igazolt, a jobb musculus gluteus medius minimusban 48×90×120 mm-es inhomogén terime formájában távoli disszemináció nélkül. 2015. júliusban sebészeti osztályon megtörtént a lágyrésztumor extirpációja. A szövettani eredmény grade II-es differenciálatlan pleomorf szarkómát igazolt. 2015. augusztusban a műtéti heg mellett citológiai igazolt recidív térfoglalás jelent meg, de a korábbi operáció közelsége miatt újabb műtét nem jött szóba.

2015. szeptemberben irányították intézetünkbe további onkológiai kezelés elbírálása céljából.

A lokálisan előrehaladott, recidív tumor miatt 2015. októbertől 50 Gy [2 Gy/frakció] összdózisú fotonirradiációban részesült neoadjuváns kezelésként, majd 2015. decemberben a sugárterápiát követően megtörtént a lokális recidíva műtéti eltávolítása. A szövettani lelet alapján grade II-es miofibroblasztos szarkómának bizonyult. Ezt követően a beteg szoros obszerváció alatt állt.

2016. októberben jobb oldali csípőtájékon FNAB-vizsgálattal igazolt grade II-es miofibroblasztos szarkóma lokális kiújulását detektáltuk. 2016. novemberben radikális műtétet, jobb oldali külső hemipelvektómiát végeztek a lokális kiújulás miatt, a hisztológiai eredmény a korábbi daganat recidíváját igazolta. Tekintettel a korábbi sugárterápiára és a radikális műtetre, szoros ellenőrzés mellett döntöttünk.

2017. januári kontroll mellkas+has+kismedence CT-n a betegség távoli disszeminációja nem volt kimutatható, de jobb oldalon a műtéti területnek megfelelően abszcesszusra jellemző folyadék tartalmú terime ábrázolódt. 2017. februári csonk-MR felvetette recidíva lehetőségét, a citológiai vizsgálat



1. ÁBRA. A lokalizált lágyrészdaganat során alkalmazott lokális terápiák

eredménye nem volt értékelhető. Az ellentmondásos képkötő és citológiai eredmények miatt 2017. márciusban csonkreszekció történt. A végleges szövettani lelet malignitást nem igazolt, abszcendáló, granulomatózus gyulladásnak megfelelő képet mutatott. A beteget továbbra is szorosan kontrolláltuk.

A lokalizált lágyrészdaganat során alkalmazott lokális kezeléseket az 1. ábra mutatja be.

### Metasztatikus betegség

2018. júniusban, három évvel a diagnózis felállítását követően a betegség disszeminálódott, mellkas+has+kismedence CT-n a jobb felső lebenyben metastatikus góccok, valamint a jobb hílusban nyirokcsomó-konglomerátum jelent meg, kismedence-MR-en recidívára utaló eltérés nem volt észlelhető.

Az áttétes betegség miatt szisztémás kezelést kezdtünk 2018. júniustól ifoszfamid-doxorubicin (IFO-DOX) kemoterápia formájában (1–2. nap 30 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin + 3,750 mg/m<sup>2</sup> ifoszfamid + 750 mg/m<sup>2</sup> mesna iv., 3 hetente) [21–24]. Négy ciklust követően a kontroll mellkas+has+kismedence CT-n mediasztinális progresszió igazolódott, felmerült lokális kiújulás lehetősége is, melyet a kismedencei MR-vizsgálat nem igazolt. 2018. novemberben terápiaváltás történt dakarbazin-vinkrisztin (DTIC-VCR) kombinációra (1–5. nap 250 mg/m<sup>2</sup> dakarbazin iv., 1. nap vinkrisztin 1,5/m<sup>2</sup> iv., 3 hetente) [18, 21, 24, 25]. A négy kezelést követően készült kontroll képalkotó vizsgálaton a jobb hílussal összefüggésben ventrál felé terjedően a perikardiumot és az aorta ascendenst széles alapon érintő metastázis progressziója igazolódott, mely a vena cava superiorit enyhe fokban komprimálta. Fenyegető vena cava superior szindróma miatt 2019. márciusban 10×3 Gy mediasztinális fotonirradiációban részesült.

### TRK-gátló alkalmazása

A célzott terápiák történetében áttörést jelentett, hogy az FDA (Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala) 2018. november 26-án tumoragnosztikus célzott kezelésként törzskönyvezte az első generációs larot-

rektinibet NTRK-fúzió-pozitív daganatok esetén három kis betegszámú fázis I-II klinikai vizsgálat pozitív eredménye alapján, függetlenül a daganat lokalizációjától, szövettani altípusától és a beteg életkorától inoperábilis vagy áttétes betegség kezelésére, ahol egyéb hatékony kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre [2, 5, 26, 27].

2019. márciusban FISH-vizsgálat az NTRK3 gént érintő transzlokációt igazolt. A progrediáló betegség miatt az OGYEItől (Országos Gyógyszerészeti Intézet) larotrektinib engedélyezés előtti alkalmazását kérvényeztük, majd a gyógyszerhez korai hozzáférési program keretében jutottunk hozzá.

2019. áprilistól larotrektinibterápiát alkalmaztunk (2×100 mg/nap *per os*) [17, 21, 22], mely mellett az áttétes lágyrészdaganat kilenc hónapig parciális regresszióban volt. A kezelés alatt kéthavonta mellkas+has+kismedence CT-t, kezdetben kéthetente, majd havonta laborkontrollt és fizikális vizsgálatot végeztünk. A végtaghiányos beteg számára kényelmes és biztonságos kezelés során grade 1 fejfájás, szédülés és fáradékonyság jelentkezett, laborjában szignifikáns eltérést nem észleltünk, dóziscsökkentésre vagy a kezelés felfüggesztésére nem volt szükség.

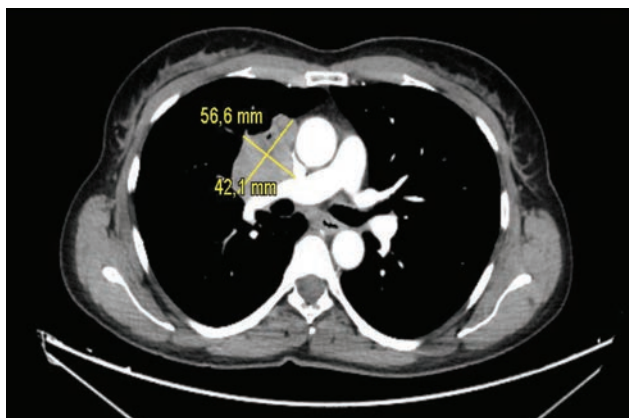
A larotrektinibkezelésre adott, CT-vizsgálattal detektálható legjobb terápiás választ a 2. ábra mutatja be.

### Progrediáló betegség

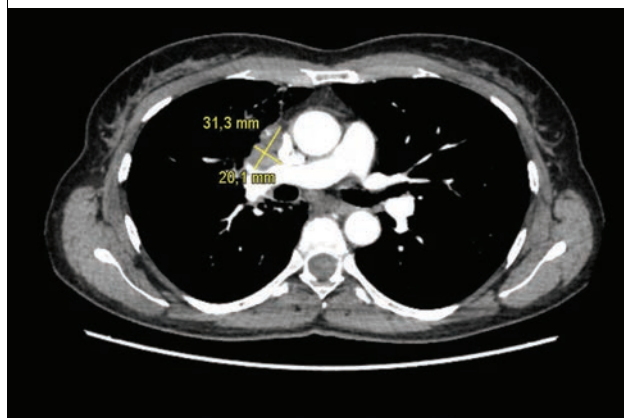
2020. januárban a kontroll CT a jobb hílusi képlet progresszióját igazolta, mely érintette a vena cava superiorit, a jobb arteria pulmonalis fő ágát és mediasztinális pleurát, valamint novum paratraheális nyirokcsomók is megjelentek. A beteg ekkor csak tablettás kezelést vállalt. 2020. márciustól EMK (Egyedi Méltányossági Kérelem) engedély alapján pazopanib (1×800 mg/nap *per os*) terápiában részesült a beteg [21, 22, 24, 28].

2020. júniusi kontroll képalkotó vizsgálat a jobb oldali hílusi terime további progresszióját igazolta, a vena cava superior alsó szakasza 14 mm hosszan komprimált volt, a jobb arteria pulmonalis főtrzs kompressziója fokozódott, közepes mennyiségű perikardiális folyadék jelent meg. Echokardiográfia

2020. 04. 29.



2020. 12. 04.



2. ÁBRA. Larotrektinibkezelésre adott, CT-vizsgálattal detektálható legjobb terápiás válasz áttétes lágyszdaganat esetén

körkörös elhelyezkedő közepes mennyiségű folyadékot igazolt, jelentős hemodinamikai következmény nélkül. 2020. júniusban kemoterápia-váltás történt karboplatin-etopozid kombinációra (1–4. nap 150 mg/m<sup>2</sup> karboplatin és etopozid iv. 4 hetente) [29]. Az első kezelést követően fokozódó fulladás, nehézlégzés, szívtamponád jelentkezett, perikardiocentézis vált szükségessé, mely során 900 ml perikardiális folyadék került lebecsátásra. 2020. augusztusban gyorsan progrediáló vena cava superior szindróma alakult ki, mely miatt vena cava sztentelés történt, ezt követően a beteg kardiopulmonálisan stabil lett, panaszai jelentősen csökkentek.

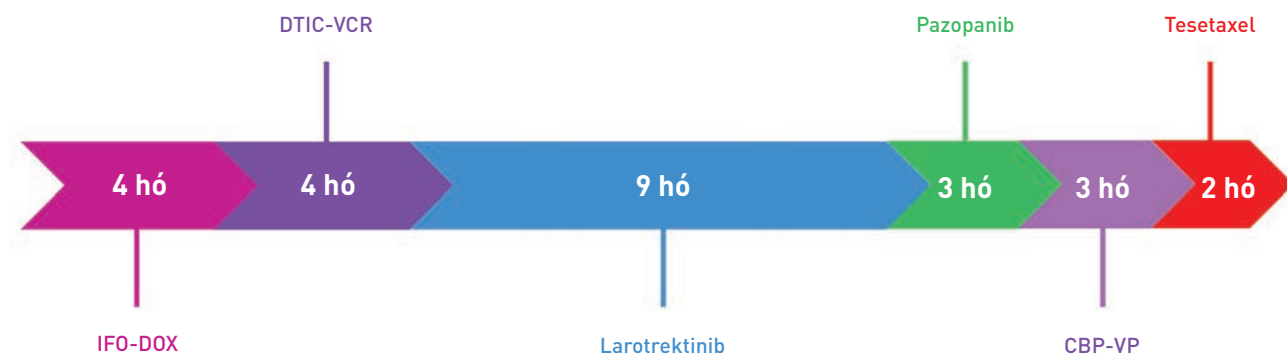
2020. szeptemberi kontroll CT-n a jobb oldali hílusi terime és jobb oldali pleurális folyadék is progrediált, kevés perikardiális folyadék mellett. 2020. októbertől tesetaxel (1. nap 27 mg/m<sup>2</sup> *per os* 3 hetente) kezelésben részesült [30]. 2020. decemberben SARS-CoV-2-infekció miatt hospitalizáció vált

szükségessé. Kontroll képalkotó vizsgálat az alapbetegség további progresszióját, fenyegető perikardiális tamponádot véleményezett. Echokardiográfia perikardiálisan tamponádot okozó 17–30 mm-es inhomogén képletet detektált, de érdemi, perikardiocentézissel lebecsátható fluidum nem volt kimutatható. Szívsebészeti konzílium alapján sem kuratív, sem palliatív szívsebészeti beavatkozás nem volt kivitelezhető, mely a beteg életkilátásait javította volna. A beteg 2021. januárban Covid belgyógyászati osztályon exitált.

A metasztatikus lágyszdarksarkóma során alkalmazott szisztémás kezeléseket a 3. ábra foglalja össze.

### ÖSSZEFOGLALÁS

Betegünk esetében az alsó végtagi lágyszdaganat többször kiújult, de három évig lokalizált maradt. Ez idő alatt lokális kezelések történtek műtétek és sugárterápia formájában.



3. ÁBRA. Metasztatikus lágyszdarksarkóma során alkalmazott szisztémás kezelések (IFO: ifoszfamid, DOX: doxorubicin, DTIC: dakarbazin, VCR: vinkrisztin, CBP: karboplatin, VP: etopozid)

Áttétes betegség kialakulásakor hagyományos kemoterápiás kezeléseket és célzott terápiát alkalmaztunk, melyekre a daganat nem reagált. Molekuláris diagnosztikai meghatározással egy nagyon ritka driver onkológiai célpont, az NTRK3 gént érintő transzlokáció igazolódott. Egyedül a személyre szabott TRK-gátló larotrectinibterápia bizonyult hatékonynak a szisztémás kezelések közül.

## KÖVETKEZTETÉS

A malignus lágyszövetdaganat igen ritka betegség, a rosszindulatú tumorok mintegy 1%-át teszi ki. Kezelése interdiszciplináris (sebész, ortopédsebész, patológus, radiológus, klinikai onkológus) munkacsoport közös munkájával lehetséges. Lokalizált betegség esetén érdemes a lokális kezeléseket kimeríteni, mivel az áttétes daganat esetén kevés citotoxikus

vegyület bizonyult hatékonynak. Éppen ezért ebben a betegségcsoportban kiemelkedő jelentősége van egy molekuláris diagnosztikai vizsgálattal azonosított driver onkogén felfedezésének és szelektív blokkolásának. Az NTRK-génfúzió jelentős tumoragnosztikus célpont. A TRK-inhibitorok célzottan gátolják a génfúzió következtében kialakuló fúziós fehérjéket. Az első generációs TRK-gátló larotrectinibvel gyors, erős és tartós daganatgátlás érhető el alacsony mellékhatásráta mellett függetlenül a daganat lokalizációjától és szövettani altípusától.

Ritka daganatok, terápiarefrakter vagy szegényes kezelési lehetőséggel bíró malignus betegségek esetén multigén molekuláris patológiai vizsgálat mindenképpen indokolt lehetséges onkogén genetikai eltérés detektálása céljából.

## IRODALOM

- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1:e000023, 2016
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15:731–747, 2018
- Kiss E, Pápai Zs. Új célzott terápiás lehetőség az onkológiában: tropomioszin receptor-tirozin-kináz gátlók. *Orv Hetil* 162:1362–1369, 2021
- Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 72:460–467, 2019
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739, 2018
- Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 5:25–34, 2015
- Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 72:460–467, 2019
- Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancers. *Nat Commun* 5:4846, 2014
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendation on standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 30:1417–1427, 2019
- Vittrakvi. <https://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vittrakvi>
- Rozlytek. <https://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytek>
- Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 7:963–972, 2017
- Zhai D, Deng W, Huang J, et al. TPX-0005, an ALK/ROS1/TRK inhibitor, overcomes multiple resistance mechanisms by targeting SRC/FAK signaling. *Cancer Res* 77(Suppl 13):3161, 2017
- Selitrectinib. [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selitrectinib](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selitrectinib)
- Repotrectinib. [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Repotrectinib](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Repotrectinib)
- Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov* 5:1049–1057, 2015
- Vittrakvi alkalmazási előírás. [https://europa.eu/documents/product-information/vittrakvi-epar-product-information\\_hu.pdf](https://europa.eu/documents/product-information/vittrakvi-epar-product-information_hu.pdf)
- Szendrői M, Rahóty P, Pápai Zs, et al. Felnövekedő lágyszövet-sarcomák. In: *Az onkológia alapjai*. Szerk. Kásler M. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2018, pp. 1151–1175
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 64:2–11, 2014
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 49:684–695, 2013
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, "Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2021," National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tois AP, et al. Soft tissue and visceral sarcoma: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:1348–1365, 2021
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. 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* 15:415–423, 2014
- [www.cancertherapyadvisor.com/wp-content/uploads/sites/12/2018/soft-tissue-sarcoma\\_0418\\_65641.pdf](http://www.cancertherapyadvisor.com/wp-content/uploads/sites/12/2018/soft-tissue-sarcoma_0418_65641.pdf)
- Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 29:2528–2533, 2011
- FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions>
- Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol* 30(Suppl 8):viii23–viii30, 2019
- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879–1886, 2012
- Steins MB, Serve H, Zühlendorf M, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep* 9:627–630, 2002
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489850/>