

· 述 评 ·

探赜索隐、推本溯源——NUT 癌的临床诊疗进展

陈 石, 王 谦

(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院呼吸与危重症医学科, 南京 210029)

[关键词] NUT 癌; 诊断; 治疗

[中图分类号] R730

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202411006

Look Into Unravel Mysteries and Abstruse Sources —
Progression in Clinical Diagnosis and Treatment of NUT
Carcinoma // CHEN Shi, WANG Qian

Key words: NUT carcinoma; diagnosis; therapy

Authors' address: Department of Respiratory Medicine,
Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,
Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing
210029, China

NUT 癌是一种极为罕见的恶性肿瘤, 与 15q14 号染色体上的 NUT 癌家族成员 1 (NUT midline carcinoma family member 1, *NUTM1*) 基因重排密切相关, 其中以 *BRD4::NUTM1* 融合基因多见^[1]。NUT 癌侵袭性高、分化程度低, 往往具有较差的生存及预后。由于其与鳞状细胞癌的同源相似性, 存在较高的误诊率。诸多患者在诊断时已发现疾病处于晚期阶段^[2]。目前, 以免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 初筛为主, 荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 等为辅的检测手段大大提高了 NUT 癌的检出率^[3]。但在治疗方面, 无论化疗、还是以融合基因为靶点的溴结构域和超末端结构域 (bromodomain and extra terminal, BET) 抑制剂均会不同程度的出现耐药。多学科联合治疗模式及新型临床研究方案有望给 NUT 癌患者带来新的契机。中国 NUT 癌研究协作组

(Chinese Alliance of Research for NUT carcinoma, ChARN) 在国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 罕见肿瘤委员会的支持和帮助下, 于 2023 年开始筹建, 2024 年成立, 拥有 112 家成员单位, 致力于发挥中国特色 NUT 癌的各项研究 (涵盖发病机制探索、病理诊断方法探索、治疗方案探索和耐药机制探索)。其中, 成立之初建立的数据库为研究工作打下了坚实的基础, 回顾性数据库录入了 2000–2024 年的 NUT 癌数据, 为进一步加深对 NUT 癌的研究, 前瞻性数据库于 2024 年底建成上线, 内容涵盖人体各大器官 (肺, 胰腺, 骨, 鼻腔, 腮腺, 神经系统, 泌尿生殖系统, 软组织等)。目前启动中国首个实体瘤 NUT 癌真实世界研究。为与世界 NUT 癌研究接轨, ChARN 协作组基于回顾性和前瞻性数据库所发布中国 NUT 癌临床诊治状况, 以期与相应高校或研究所研发探索发病机制, 相应诊断类企业研发探索诊断特异性标志物, 相应药企开展新药临床前开发及临床研究, 从而相应提高患者的生存期, 并将于 2025 年发布国际首部《实体瘤 NUT 癌临床诊疗国际指南》(英文版)。

1 病因与流行病学特征

起初, 睾丸核蛋白癌 (nuclear protein in testis, NUT) 于中线器官发现, 故而以中线癌为人所知。它是一种极为罕见且侵袭性强、具有高度致命性的实体瘤。其最常见的受累部位包括鼻腔、鼻窦、会厌、气管、胸腔、纵隔^[4]。有膈肌以下中线器官 (膀胱、髂骨) 及非中线器官 (如腮腺、颌下腺、腹部脏器) 的病例报道^[5-8], 因而, 修正其诊断名称为 NUT 癌。该癌肿在各个年龄段的人群中均有一定的发病率, 但由于其罕见性, 尚未有研究明确具体的发病率数值及疾病发病的分布规律^[9], 仅部分循证学依据表明 NUT 癌发病与性别不具有相关性^[10]。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81873277);
江苏省中医药科技发展计划重点项目
(ZD202207); 江苏省中医院科研项目
(Y19025)。

[通讯作者] 王谦, E-mail: wangqian1978@njucm.edu.cn。

在原发于胸部的 NUT 癌中,男女比例为 1.89 : 1^[11]。而原发于鼻腔的 NUT 癌男女比例更为接近,为 1.38 : 1^[3]。从全球病例分布来看,该病发病年龄趋于年轻化,中位年龄为 16~22 岁。早期关于 NUT 癌的报道中,患者以儿童及年轻人多见,约占 80%^[4]。此外,NUT 癌未具有明显的环境诱因,包括吸烟、感染(EB 病毒、HPV 病毒)及毒物等均未发现有相关的循证学证据^[12-14]。同时,该病也不具有家族遗传性^[15]。

Kees 和 Kubonishi 分别于 1991 年首次报道了该少见类型肿瘤^[16,17],目前的研究表明其特征是位于 15q14 号染色体上的 *NUTM1* 基因的重排,这是目前最为可能的发病机理。NUT 常与溴结构域蛋白(bromodomain-containing protein, BRD)家族成员发生融合,其中最常见的融合形式是 *BRD4::NUT*^[18-20],其次是与 *BRD3*、*NSD3* 的融合。这类基因融合会引发异常的蛋白质生成,从而导致鳞状细胞异常增殖形成肿瘤^[12]。同样有研究显示,*BRD4::NUT* 融合基因能够抑制细胞的分化,维持肿瘤细胞的生长^[9]。*BRD4* 是 BET 蛋白家族的成员,具有两个乙酰化组蛋白结合的溴结构域和一个额外的末端蛋白相互作用结构域,这三个结构域都包含在经典的 *BRD4::NUT* 融合蛋白中^[21]。通过其双重溴结构域(bromodomain, BD),*BRD4* 能够结合活跃的乙酰化染色质,并通过招募 p-TEFb(cyclin T1/CDK9)来激活转录,后者能够磷酸化 RNA 聚合酶 II,以确保转录延伸^[22,23]。与普遍表达的 *BRD4* 不同,*NUT* 与 *BRD4* 发生融合后,会激活组蛋白乙酰转移酶 p300, p300 具有增强子的功能^[24]。因此,*NUT* 与 *BRD4* 的结合会通过招募 p300 来增强野生型 *BRD4* 的正常转录激活功能,形成巨大的、超增强子样的 p300 和乙酰化组蛋白富集的结构域,而这些区域的形成与相关原癌基因的转录增加有关,如 *MYC* 和 *SOX2*^[18,25]。*MYC* 基因是第一个被报道能够调控 *BRD4* 的原癌基因^[26],因此,上调 *MYC* 基因的转录与 NUT 癌的发生发展密切相关,*MYC* 通过促进细胞周期进程从而加快肿瘤细胞的生长。除此之外,*FOSL1*、*BCL-2*、*RUNX2* 以及 *c-KIT* 等均有潜在调控 *BRD4* 的能力^[27-30]。

2 诊 断

NUT 癌常见的临床症状包括不明原因的体重减轻、疲劳、疼痛、咳嗽、呼吸困难等^[31]。绝大多数

的症状不具有特异性,同时,其症状也因肿瘤原发部位不同而异。原发于头颈部的 NUT 癌患者,常表现为肿块处胀痛、表面皮肤肿胀坚硬,也可因肿瘤侵犯邻近组织而表现出鼻衄、疼痛、视力下降、复视、饮水呛咳、面部麻木等症状^[12,19,20,32]。累及肺或呼吸道,患者可能会出现持续性咳嗽、气短气促、鼻塞等,当压迫周围组织时也会出现上腔静脉综合征、胸腔积液等非特异性表现^[3]。该病早期阶段通常没有明显症状,由于其罕见性及对该癌肿的生物学行为特征认识较少,因此常被延误诊断^[33],其误诊率高达 70%^[34]。并且至少 60% 的患者在初诊时已被发现处于晚期阶段^[10],常伴有淋巴结、骨、肺、胸膜、肝脏、大脑、肾上腺、皮肤及皮下软组织等部位转移。

对 NUT 癌的整体评估有赖于影像学检查,尤其在辅助临床诊断分期、判定原发病灶、捕捉转移病灶、疗效评估等方面发挥作用。对于胸部原发的 NUT 癌,计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查能够明确原发病灶大小、位置、侵及淋巴结的大小及对周围组织的压迫受累范围。对不明情况的淋巴结可辅以超声检查。由于该疾病具有远处转移倾向,正电子发射断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)能够判定全身病灶的分布情况,进一步明确疾病的分期。加之 NUT 癌患者骨转移灶的溶骨性改变^[35],骨放射性核素(emission computed tomography, ECT)辅助检查能够更准确的反映骨组织的受累情况。对于原发头颈部的 NUT 癌,如喉、鼻咽部的 NUT 癌,可完善内镜检查,明确原发病灶的情况及辅助手术切除治疗。对于初诊的患者,头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)也需完善,并明确是否存在颅内转移病灶。影像学评估对疾病的诊断及临床治疗方案的制订具有重要作用,但病理检查仍是金标准,也是与其他类型肿瘤进行区分的关键所在。

由于 NUT 癌与鳞状细胞癌具有一定的同源性,在诊断初期易与鳞癌混淆,但约有 55% 的患者不具有鳞状分化^[36]。其组织类型没有特异性,也易与小圆细胞肿瘤混淆。NUT 癌有时会伴有溶骨性改变,且常表达 CD34,也易误诊为血液系统恶性肿瘤^[37]。NUT 癌的细胞往往分化程度较低,无法从细胞形态上判断其类型。目前 IHC 仍是 NUT 癌检出的主要方式,通常以 $\geq 50\%$ 为界值,使用 C52B1 抗体进行

检测, IHC 结果对 NUT 癌诊断的特异性可达到 100%, 敏感性为 87%^[9]。弥漫性核旁点状 NUT 染色阳性是最具特异性的表现^[38]。除 NUT 阳性的检测结果外, 通常一些上皮标记物, 如 AE1/AE3、CK5/6、P63、P40 等染色结果均可为阳性^[39], 且 P63 及 P40 亦有较高的表达率。NUT 癌弥漫或局灶性表达 CK pan, CK7、CK20 可有不同程度的表达。上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)常为局灶阳性。肿瘤细胞还偶有表达 TTF-1、CgA、Syn、CD34、CD56^[40]。现已证实 NUT 癌中位于染色体 15q14 的 NUT 基因(*NUTM1*)与其它染色体上的基因发生易位, 其中约 70%~80% 患者的 *NUTM1* 与 *BRD4* 基因融合。除此之外, 还包括 *BRD3::NUTM1* 融合(约 15%~20%)和 *NSD3::NUTM1* 融合(约 6%)等。有体外研究表明, 用 siRNA 敲除细胞系的 *BRD::NUT* 融合基因后, 所有细胞系形态学上均显示鳞状上皮分化, 包括细胞的黏附性增加、复层化, 甚至角化物的生成, 表明 *BRD::NUT* 融合基因蛋白能够抑制 NUT 癌细胞向鳞状上皮分化, 从而导致其呈现出低分化的组织病理学特征。FISH 能够通过带有 *NUTM1* 断裂点的探针检出 *NUT* 基因断裂分离, 常辅以 IHC 作为重要的检测方式。在临床诊断中, 若初始未考虑 NUT 癌的可能且 IHC 未知的情况下, FISH 的基因断裂阳性结果能够起到提示作用^[41]。且大部分患者在确诊 NUT 癌前, 往往需进行二次及以上的病理 IHC 会诊才能明确诊断。随着检测技术的进一步发展, *NUT* 的基因重排和融合均可通过 NGS 检出^[42]。通过 NGS 检测精准反馈出的融合基因结果, 明确潜在的治疗靶点, 能够更准确的给予临床治疗指导。IHC、FISH、PCR、NGS 等均是 NUT 癌的重要检测方式, 而多种检测方式的组合能够为 NUT 癌患者的诊断多一重保障。在组织无法获取的情况下, 循环肿瘤 DNA 的检测结果也能够对诊断起到一定的辅助作用。

3 治 疗

3.1 外科治疗

早期的根治性手术是提高 NUT 癌患者生存获益的重要途径^[43], 也是患者能够实现较长生存获益的唯一途径^[44]。有研究表明, 是否行外科手术切除、切除的范围、切缘是否阴性及初始治疗策略的最佳反应与患者的生存预后显著相关^[44]。在接受手术治

疗的 NUT 癌患者中, 其 2 年的总生存(overall survival, OS)率为 50%, 相较之下, 未接受手术治疗的患者其 OS 率仅为 7%^[44], 且 $P=0.003$ 具有显著的统计学差异。同时, 切缘阴性患者的 OS 率可达 80%, 而阳性患者的 OS 率仅为 44%。但由于 NUT 癌的侵袭性, 大多数患者在确诊时已为局部晚期或远处转移, 大大降低了他们接受根治性手术的机会。但相较未行手术治疗的 7% 的 OS 率, 即便施行减瘤手术, 也能够将患者的 OS 率延长至 37%^[44]。值得注意的是, 手术切除对肿瘤直径 < 6 cm 的患者而言获益更大, 具有更显著的无进展生存(progression-free survival, PFS)[风险比(hazard ratio, HR)=0.21, 95% 可信区间(confidence interval, CI) 0.06~0.69, $P=0.01$] 及 OS(HR=0.13, 95%CI 0.03~0.5, $P=0.005$) 获益^[44]。因此, 根据 NUT 癌的临床特征、组织学特征等, 在诊断低分化肿瘤时, 应考虑 NUT 癌的可能性, 在尽早确诊的前提下, 给予适时的手术治疗至关重要。对于瘤体负荷过高的患者, 行新辅助化疗后再行手术切除亦能增加手术的成功率, 尤其是原发于头颈部的 NUT 癌患者。积极给予术后辅助治疗也能够一定程度上减少患者术后复发的几率, 如给予原发鼻腔的 NUT 癌患者术后放疗, 能够改善患者的 OS^[45]。有研究表明, 在 11 例实现 3 年以上 OS 获益的患者中, 全部患者都接受过根治性手术治疗, 并辅以新辅助或辅助放疗^[46]。对于特殊部位, 如头颈、咽喉部的患者, 适当地给予淋巴引流区的预防性淋巴结清扫也尤为关键^[47]。对于术后辅助方案的选择及术后并发症的应对仍是一大难题^[48]。对于头颈原发的患者, 如行眼眶清除术、全上颌切除术等, 可能会伴随显著的术后复发率, 患者的生活质量也会严重下降^[47]。针对复杂病情的患者, 应及时进行多学科会诊, 讨论综合治疗的最佳方案。

3.2 放疗

放射治疗往往辅以手术或化疗进行, 目前暂无统一的标准剂量及放疗方式。对于不同原发部位、分期、侵及范围的 NUT 癌患者, 应给予不同的放疗模式, 包括根治性放疗、姑息性放疗等。三维高精度调强放疗技术、质子治疗可能具有潜在的治疗优势。有研究表明, 对于头颈部和肺部原发的 NUT 癌患者, 建议以 50 Gy 或更高剂量进行常规分次放疗, 可结合或不结合化疗, 作为初始治疗^[49]。大多数研究报道中, 选择的放疗剂量为 50~70 Gy。同时, 建议对扩展的原发肿瘤部位及任何受累淋巴结区

域进行放疗^[47]。若仅接受放疗,建议对原发肿瘤和累及的器官进行 65~70 Gy 的放疗,对选择性淋巴结进行 50~54 Gy 的放疗^[47]。在经过完整的颈部淋巴结探查后,如果没有病理学确认的 N0 情况,应考虑进行系统性淋巴结放疗^[47]。部分研究认为放疗仅对原发于头颈部及肺部的 NUT 癌患者具有积极作用,而对原发于纵隔的患者不会产生明显的正向治疗价值^[49]。有个案研究报道了一例接受同期放化疗实现完全缓解的原发于筛窦的 NUT 癌患者^[50]。患者总体的放疗剂量为 70 Gy/35 F,患者平均每天接受 2.0 Gy 的治疗,初始分 20 次进行,总计对肿瘤的累积放疗剂量为 40 Gy。随后,继续进行调强放疗,每天 2.0 Gy,直到肿瘤实现完全缓解,累计剂量达到 30 Gy^[50]。还有一项个案报道了原发于肺的 NUT 癌患者,接受左下肺原发灶的姑息性放疗(20 Gy/5 F)以缓解上腔静脉综合症,并同时给予安罗替尼进行抗血管生成治疗,肿瘤病灶原先基础上缩小 78%。然而,在治疗后 10 天,该患者由于出现严重的放射性食管炎、放射性口腔炎和骨髓抑制而终止用药,并在确诊后的 4 个月去世^[51]。同样,在一例原发于鼻窦的 NUT 癌中,其初步计划拟实行调强放疗(69.96 Gy, 2.12 Gy/F, 33 F),在接受 11 次放疗后肿瘤明显缩小,但与此同时出现了脑脊液鼻漏和 3 级的放射性口腔黏膜炎^[52]。因此,对绝大多数患者而言,在评估治疗效果的同时,放疗的耐受性也需进一步考量。由于 NUT 癌患者的发病趋于年轻化,对未满 18 周岁患者,放疗部位的选取及对患儿一些生长发育部位的影响也需考虑。

3.3 内科治疗

在常规化疗方面,NUT 癌患者的有效率普遍偏低,治疗有效率约为 40%^[53]。目前,以蒽环类和铂类为基础的化疗展现出一定治疗优势,但在晚期转移性患者中,并未转变为长期 OS 获益^[46]。在 Beesley 等人的研究中发现,长春新碱、阿霉素等较依托泊苷,具有更好的抗肿瘤活性,同时在临床前研究中,长春新碱能够显著减少 NUT 癌移植瘤的肿瘤负荷,但尽管长春新碱显著减缓了荷瘤模型中的肿瘤生长,但仍不足以防止肿瘤复发^[54]。一例胸部原发的青年男性 NUT 癌患者使用依托泊苷联合卡铂化疗,其 OS 仅有 4.7 个月^[55]。头颈部 NUT 癌患者的预后相较肺部原发患者较好^[46],但其中位 OS 也仅停留在 9.7 个月,两年的 OS 率为 30%^[44],接受化疗的患者整体生存预后不良。在已有报道

中,仅部分接受化疗的患者展现出一定的生存获益,一例原发于头颈部的男性 NUT 癌患者,在接受吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇治疗后,达到持续 9 个月的部分缓解^[56]。也仅有少数个案报道揭示肉瘤治疗的 Scandinavian Sarcoma Group IX Protocol (SSG IX)化疗方案的疗效^[57]。因此也尝试在 NUT 癌患者中使用肉瘤的治疗方案进行疗效评估。但截止目前,尚未出现敏感有效的化疗方案为 NUT 癌患者治疗提供依据^[58]。且化疗药物极易发生耐药,亟需更多大样本的前瞻性研究来不断探索新的治疗方案。

近年来,零星出现关于肺部原发的 NUT 癌患者接受免疫治疗的相关报道,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗等^[12]。阿替利珠单抗在肺 NUT 癌患者的二线治疗中并未展现出治疗价值,OS 低至 2.2 个月^[59],因而在 NUT 癌患者中被认为不具有改善生存预后的价值。一例初治 IA 期的 NUT 癌患者接受根治性手术和辅助化疗(作为一线治疗),术后 30 个月后进展,在三线治疗中接受了纳武利尤单抗单药治疗,该患者的 PFS 达到了 29 个月,OS 至少为 79 个月,这是迄今为止生存时间最为长久的原发于肺部的 NUT 癌患者^[60]。在晚期肺 NUT 癌患者中,两例患者接受一线帕博利珠单抗联合治疗达到 12 个月以上的 OS^[61]。在二线治疗中,帕博利珠单抗较纳武利尤单抗展现出较长的 OS 获益,二者分别为 19.5 个月、4 个月^[48,62]。对于肿瘤无法切除或不适合手术的 NUT 癌患者,似乎能够从帕博利珠单抗中获益更多,对于接受过放疗或者放化疗的患者,联合免疫治疗似乎能够改善患者的整体生存时间^[63,64]。但单就免疫治疗而言,有研究表明 NUT 癌属于免疫治疗的“冷肿瘤”,无法对常规的免疫治疗产生常见肿瘤(如肺癌)中的长期免疫应答^[65],即便短暂发挥一定效应,也会很快出现复发转移^[12]。部分基础研究表明,放疗可以通过 CD8⁺ T 细胞释放的干扰素(interferon, IFN)上调肿瘤细胞上的程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)表达,这可能提示免疫联合放疗的增效作用,该结果与部分临床研究报道相一致^[66]。也有报道提出免疫药物与溶瘤病毒联合治疗的潜在价值^[67]。因此,即便免疫单药对于 NUT 癌患者无法产生长期的治疗效应,部分免疫治疗药物在联合治疗的方案制定中仍有一席之地。

针对 NUT 癌的病因机理,以 BET 为靶点的小

分子抑制剂或组蛋白去乙酰化酶抑制剂具有一定治疗优势。BET 抑制剂能够通过阻断 BRD4 与染色质的结合,影响细胞周期进程,从而起到抗肿瘤增殖的作用。而其他 BRD 家族的蛋白,也能够通过融合伴侣的相互作用促进肿瘤生长,因此,BET 抑制剂在 NUT 癌患者的治疗中被寄予厚望。在目前已有的数项相关研究报道了 BET 抑制剂的治疗疗效。在 birabresib 的 I 期研究中,NUT 癌患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 33.3%,疗效持续时间为 1.4~8.4 个月不等^[68]。在 molibresib 药物的 I 期研究中,NUT 癌患者的 ORR 为 11%,出现部分缓解的患者均为非 *BRD4::NUT* 融合基因^[69]。ODM-207 药物的 ORR 低至 0%,在 4 例 NUT 癌患者中,3 例患者均出现了疾病进展^[70]。RO6870810 研究在 NUT 癌亚组中,展现出 25% 的 ORR, PFS 为 3 个月^[71]。BMS-986 158 在 NUT 癌患者中的研究数据仍未报道^[72]。整体来看,BET 抑制剂相较化疗展现出一定治疗优势,但却未实现理想的生存获益。同时,在毒性方面,BET 抑制剂会产生严重的血小板减低,在 molibresib 的研究中,51% 的患者均发生了血小板减低^[69]。ODM-207 治疗产生的大多数药物毒性与 molibresib 相近,但仍有 80% 的患者出现血小板减低,其中 3 级及以上的血小板减低患者占到 14.3%^[70]。在 birabresib 的剂量限制毒性中,血小板减少症占据首位。相较之下,RO6870810 的药物毒性主要集中于乏力、食欲减退、注射部位的红斑等^[71]。因此,在产生一定治疗疗效的同时,BET 抑制剂所带来的毒副反应,尤其是血小板减低要引起临床医生的足够重视。部分临床前研究结果表明,在小鼠模型和多种人类肿瘤细胞系中,BET 抑制剂能够抑制肿瘤细胞并与树突状细胞和巨噬细胞上 IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达相关,这与肿瘤浸润淋巴细胞活性的增加存在联系^[73,74]。此外,有研究发现程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)抑制剂与 BET 抑制剂的联合使用在小鼠中产生了协同效应^[73,74]。因此,联合治疗也有足够的治疗前景和优势,在临床新药开发的进程中,各类靶点为基础的药物治疗均如火如荼的进行中,如 BET 抑制剂相关的联合治疗临床研究(NCT05019716、NCT04116359)均在入组患者,针对 BRD4 的蛋白降解剂在未来的新型制剂研发中也具有潜在的治疗价值和优势。

总体来说,NUT 癌的诊疗之路仍较为艰辛,诊

断方式的革新,尤其是在分子病理方面的诊断尤为关键。随着检测技术的不断进步,发现治疗靶点并给予精准治疗亦是重中之重。不同原发部位的 NUT 癌患者,具有不同的肿瘤生长特征、侵袭性及生存预后,针对各类患者的同质或异质化治疗方案应尽快制定。对已有药物如 BET 抑制剂引起的血小板减少等毒性方面的把控也应关注。在化疗、免疫、靶向治疗先后出现耐药的情况下,单药治疗方案对患者而言更是望而却步,联合治疗模式的发展及探索不能够亦步亦趋。寻找新的生物标志物来预测治疗效果,给予正确的治疗指导仍备受关注。临床试验的新药研发,有望给患者带来新的治疗契机。

[参 考 文 献]

- [1] DURALL R T, HUANG J, WOJENSKI L, et al. The BRD4-NUT fusion alone drives malignant transformation of NUT carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(23): 3846–3860. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2545.
- [2] FRENCH C A. NUT carcinoma: clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment[J]. *Pathol Int*, 2018, 68(11): 583–595. doi: 10.1111/pin.12727.
- [3] YUAN J Q, XU Z L, GUO Y. Diagnosis, treatment and prognosis of primary pulmonary NUT carcinoma: a literature review[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(10): 6807–6815. doi: 10.3390/currenol29100536.
- [4] FRENCH C A, KUTOK J L, FAQUIN W C, et al. Midline carcinoma of children and young adults with *NUT* rearrangement[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20): 4135–4139. doi: 10.1200/JCO.2004.02.107.
- [5] SIROHI D, GARG K, SIMKO J P, et al. Renal NUT carcinoma: a case report[J]. *Histopathology*, 2018, 72(3): 528–530. doi: 10.1111/his.13368.
- [6] SHEHATA B M, STEELMAN C K, ABRAMOWSKY C R, et al. *NUT* midline carcinoma in a newborn with multiorgan disseminated tumor and a 2-year-old with a pancreatic/hepatic primary[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2010, 13(6): 481–485. doi: 10.2350/09-10-0727-CR.1.
- [7] ESTEVES G, FERREIRA J, AFONSO R, et al. HDAC overexpression in a NUT midline carcinoma of the parotid gland with exceptional survival: a case report[J]. *Head Neck Pathol*, 2020, 14(4): 1117–1122. doi: 10.1007/s12105-020-01130-6.
- [8] SEIM N B, PHILIPS R H W, SCHOENFELD L, et al. NUT midline carcinoma of the sublingual gland: clinical presentation and review[J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(4): 460–468. doi: 10.1007/s12105-017-0809-y.
- [9] FRENCH C A, CHENG M L, HANNA G J, et al. Report of the first international symposium on NUT carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(12): 2493–2505. doi: 10.1158/1078-

- 0432.CCR-22-0591.
- [10] CHAU N G, MA C, DANGA K, et al. An anatomical site and genetic-based prognostic model for patients with nuclear protein in testis (NUT) midline carcinoma: analysis of 124 patients[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(2): pkz094. doi: 10.1093/jncics/pkz094.
 - [11] WEI X J, TENG X J, ZHANG Y N, et al. Case report: NUT carcinoma in an elderly woman with unique morphology and immunophenotype highlights a diagnostic pitfall[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(6): 1850 - 1860. doi: 10.21037/tcr-22-364.
 - [12] LI X, SHI H, ZHANG W, et al. Immunotherapy and targeting the tumor microenvironment: current place and new insights in primary pulmonary NUT carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 690115. doi: 10.3389/fonc.2021.690115.
 - [13] FRENCH C A, RAHMAN S, WALSH E M, et al. NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 928–941. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0014.
 - [14] SHATAVI S, FAWOLE A, HABERICHTER K, et al. Nuclear protein in testis (NUT) midline carcinoma with a novel three-way translocation (4; 15; 19)(q13; q14; p13.1)[J]. *Pathology*, 2016, 48(6): 620–623. doi: 10.1016/j.pathol.2016.06.010.
 - [15] PETRINI I P, FRENCH C A, RAJAN A, et al. NUT rearrangement is uncommon in human thymic epithelial tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4): 744–750. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182460f8f.
 - [16] KEES U R, MULCAHY M T, WILLOUGHBY M L. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19)[J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1991, 13(4): 459–464. doi: 10.1097/00043426-199124000-00011.
 - [17] KUBONISHI I, TAKEHARA N, IWATA J, et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(12): 3327–3328.
 - [18] ALEKSEYENKO A A, WALSH E M, ZEE B M, et al. Ectopic protein interactions within BRD4-chromatin complexes drive oncogenic megadomain formation in NUT midline carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(21): E4184–E4192. doi: 10.1073/pnas.1702086114.
 - [19] STEVENS T M, MORLOTE D, XIU J, et al. *NUTMI*-rearranged neoplasia: a multi-institution experience yields novel fusion partners and expands the histologic spectrum[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(6): 764–773. doi: 10.1038/s41379-019-0206-z.
 - [20] DIOLAITI D, DELA CRUZ F S, GUNDEM G, et al. A recurrent novel *MGA-NUTMI* fusion identifies a new subtype of high-grade spindle cell sarcoma[J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2018, 4(6): a003194. doi: 10.1101/mcs.a003194.
 - [21] DEY A, CHITSAZ F, ABBASI A, et al. The double bromodomain protein Brd4 binds to acetylated chromatin during interphase and mitosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(15): 8758–8763. doi: 10.1073/pnas.1433065100.
 - [22] JANG M K, MOCHIZUKI K, ZHOU M S, et al. The bromodomain protein Brd4 is a positive regulatory component of P-TEFb and stimulates RNA polymerase II-dependent transcription[J]. *Mol Cell*, 2005, 19(4): 523–534. doi: 10.1016/j.molcel.2005.06.027.
 - [23] YANG Z Y, YIK J H N, CHEN R C, et al. Recruitment of P-TEFb for stimulation of transcriptional elongation by the bromodomain protein Brd4[J]. *Mol Cell*, 2005, 19(4): 535–545. doi: 10.1016/j.molcel.2005.06.029.
 - [24] NARITA T, ITO S, HIGASHIJIMA Y, et al. Enhancers are activated by p300/CBP activity-dependent PIC assembly, RNAPII recruitment, and pause release[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(10): 2166–2182. e6, doi: 10.1016/j.molcel.2021.03.008.
 - [25] ALEKSEYENKO A A, WALSH E M, WANG X, et al. The oncogenic BRD4-NUT chromatin regulator drives aberrant transcription within large topological domains[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1507–1523. doi: 10.1101/gad.267583.115.
 - [26] MANZOTTI G, CIARROCCHI A, SANCISI V. Inhibition of BET proteins and histone deacetylase (HDACs): crossing roads in cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 304. doi: 10.3390/cancers11030304.
 - [27] LOCKWOOD W W, ZEJNULLAHU K, BRADNER J E, et al. Sensitivity of human lung adenocarcinoma cell lines to targeted inhibition of BET epigenetic signaling proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(47): 19408–19413. doi: 10.1073/pnas.1216363109.
 - [28] WYCE A, GANJI G, SMITHEMAN K N, et al. BET inhibition silences expression of *MYCN* and *BCL2* and induces cytotoxicity in neuroblastoma tumor models[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72967. doi: 10.1371/journal.pone.0072967.
 - [29] SANCISI V, MANZOTTI G, GUGNONI M, et al. RUNX2 expression in thyroid and breast cancer requires the cooperation of three non-redundant enhancers under the control of BRD4 and c-JUN[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(19): 11249–11267. doi: 10.1093/nar/gkx802.
 - [30] ZHAO Y, LIU Q, ACHARYA P, et al. High-resolution mapping of RNA polymerases identifies mechanisms of sensitivity and resistance to BET inhibitors in t(8;21) AML[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 2003–2016. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.032.
 - [31] AL DIFFALHA S, AL AUKLA N, HASAN S, et al. NUT midline carcinoma: a rare malignancy[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(2): 202–206. doi: 10.1177/107327481702400214.
 - [32] DICKSON B C, SUNG Y S, ROSENBLUM M K, et al. *NUTMI* gene fusions characterize a subset of undifferentiated soft tissue and visceral tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(5): 636–645. doi: 10.1097/PAS.0000000000001021.
 - [33] FRENCH C A, MIYOSHI I, KUBONISHI I, et al. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(2): 304–307.
 - [34] CHEN J, LI M H, LU H Y. Nuclear protein in testis carcinoma of the lung[J]. *Transl Oncol*, 2023, 30: 101640. doi: 10.

- 1016/j.tranon.2023.101640.
- [35] VIRARKAR M, MALLERY M, SALEH M, et al. Clinical, radiographic, pathologic characterization and survival outcomes of nuclear protein of the testis carcinoma[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2021, 45(3): 431–441. doi: 10.1097/RCT.0000000000001163.
- [36] MORENO V, SALUJA K, PINA-OVIEDO S. NUT carcinoma: clinicopathologic features, molecular genetics and epigenetics[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 860830. doi: 10.3389/fonc.2022.860830.
- [37] LI W J, CHASTAIN K. NUT midline carcinoma with leukemic presentation mimicking CD34-positive acute leukemia[J]. *Blood*, 2018, 132(4): 456. doi: 10.1182/blood-2017-07-796268.
- [38] TORRE M, QIAN X H. Cytopathologic and immunophenotypic changes in NUT midline carcinoma after targeted therapy[J]. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(1): 70. doi: 10.1002/cncy.21794.
- [39] SAIKI A, SAKAMOTO K, BEE Y, et al. Nuclear protein of the testis midline carcinoma of the thorax[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(6): 531–538. doi: 10.1093/jjco/hyac033.
- [40] BARAS A S, NAIDOO J, HANN C L, et al. Rediagnosis of lung cancer as NUT midline carcinoma based on clues from tumor genomic profiling[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5): 467–472. doi: 10.6004/jnccn.2017.7203.
- [41] HUNG Y P, SHOLL L M. Diagnostic and predictive immunohistochemistry for non-small cell lung carcinomas[J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(6): 374–386. doi: 10.1097/PAP.0000000000000206.
- [42] YANG F, SHEN D H, SHI J P. Primary renal NUT carcinoma identified by next-generation sequencing: a case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(5): 662–669.
- [43] BAUER D E, MITCHELL C M, STRAIT K M, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5773–5779. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1153.
- [44] CHAU N G, HURWITZ S, MITCHELL C M, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2016, 122(23): 3632–3640. doi: 10.1002/cncr.30242.
- [45] JIMENEZ C, STANTON E, KONDRA K, et al. NUT carcinoma of the mandible in a child: case report and systematic review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2023, 52(3): 304–312. doi: 10.1016/j.ijom.2022.07.002.
- [46] LUO J, SANCHEZ M, LEE E, et al. Initial chemotherapy for locally advanced and metastatic NUT carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(5): 829–838. doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.022.
- [47] LEMELLE L, FLAADT T, FRESNEAU B, et al. NUT carcinoma in children and adolescents: the expert european standard clinical practice harmonized recommendations[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2023, 45(4): 165–173. doi: 10.1097/MPH.0000000000002568.
- [48] XIE X H, WANG L Q, QIN Y Y, et al. Clinical features, treatment, and survival outcome of primary pulmonary NUT midline carcinoma[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 183. doi: 10.1186/s13023-020-01449-x.
- [49] GIRIDHAR P, MALLICK S, KASHYAP L, et al. Patterns of care and impact of prognostic factors in the outcome of NUT midline carcinoma: a systematic review and individual patient data analysis of 119 cases[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(3): 815–821. doi: 10.1007/s00405-018-4882-y.
- [50] MURAMATSU J, TAKADA K, SUGITA S, et al. Complete response induced by concurrent chemoradiotherapy in a patient with NUT carcinoma[J]. *Intern Med*, 2022, 61(8): 1299–1304. doi: 10.2169/internalmedicine.7741-21.
- [51] JIANG J, REN Y K, XU C P, et al. NUT midline carcinoma as a primary lung tumor treated with anlotinib combined with palliative radiotherapy: a case report[J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 4. doi: 10.1186/s13000-021-01188-y.
- [52] HUANG W P, GAO G, QIU Y K, et al. Multimodality imaging and treatment of paranasal sinuses nuclear protein in testis carcinoma: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(33): 12395–12403. doi: 10.12998/wjcc.v10.i33.12395.
- [53] NAPOLITANO M, VENTURELLI M, MOLINARO E, et al. NUT midline carcinoma of the head and neck: current perspectives[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 3235–3244. doi: 10.2147/OTT.S173056.
- [54] BEESLEY A H, STIRNWEISS A, FERRARI E, et al. Comparative drug screening in NUT midline carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1189–1198. doi: 10.1038/bjc.2014.54.
- [55] ZHAO R S, HUA Z, HU X D, et al. NUT carcinoma of the lung: a case report and literature analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 890338. doi: 10.3389/fonc.2022.890338.
- [56] PATEL S A, SINGER B, SHEN C, et al. A case of metastatic NUT carcinoma with prolonged response on gemcitabine and nab-paclitaxel[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(8): e04616. doi: 10.1002/ccr3.4616.
- [57] STORCK S, KENNEDY A L, MARCUS K J, et al. Pediatric NUT-midline carcinoma: therapeutic success employing a sarcoma based multimodal approach[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(4): 231–237. doi: 10.1080/08880018.2017.1363839.
- [58] WANG S C, LI J Q, TONG W F, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of nut carcinoma: a narrative review[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(10): 6505–6515. doi: 10.21037/tcr-20-1884.
- [59] BISHOP J A, FRENCH C A, ALI S Z. Cytopathologic features of NUT midline carcinoma: a series of 26 specimens from 13 patients[J]. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(12): 901–908. doi: 10.1002/cncy.21761.
- [60] DAVIS A, MAHAR A, WONG K, et al. Prolonged disease control on nivolumab for primary pulmonary NUT carcinoma[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): e665–e667. doi:

- 10.1016/j.ellc.2020.10.016.
- [61] CHO Y A, CHOI Y L, HWANG I, et al. Clinicopathological characteristics of primary lung nuclear protein in testis carcinoma: a single-institute experience of 10 cases[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11): 3205–3212. doi: 10.1111/1759-7714.13648.
- [62] MARUYAMA N, HIKIISHI A, SUGINAKA M, et al. Nuclear protein in testis carcinoma of the thorax[J]. *Intern Med*, 2018, 57(21): 3169–3173. doi: 10.2169/internalmedicine.0434-17.
- [63] FIORICA F, BELLUOMINI L, STEFANELLI A, et al. Immune checkpoint inhibitor nivolumab and radiotherapy in pre-treated lung cancer patients: efficacy and safety of combination[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(11): 1101–1105. doi: 10.1097/COC.0000000000000428.
- [64] FORMENTI S C, RUDQVIST N P, GOLDEN E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1845–1851. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2.
- [65] LEE J K, LOUZADA S, AN Y, et al. Complex chromosomal rearrangements by single catastrophic pathogenesis in NUT midline carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 890–897. doi: 10.1093/annonc/mdw686.
- [66] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767–1778. doi: 10.1056/NEJMr1514296.
- [67] KLOKER L D, CALUKOVIC B, BENZLER K, et al. Case report: immunovirotherapy as a novel add-on treatment in a patient with thoracic NUT carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 995744. doi: 10.3389/fonc.2022.995744.
- [68] LEWIN J, SORIA J C, STATHIS A, et al. Phase Ib trial with birabresib, a small-molecule inhibitor of bromodomain and extraterminal proteins, in patients with selected advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3007–3014. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2292.
- [69] PIHA-PAUL S A, HANN C L, FRENCH C A, et al. Phase 1 study of molibresib (GSK525762), a bromodomain and extraterminal domain protein inhibitor, in NUT carcinoma and other solid tumors[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(2): pkz093. doi: 10.1093/jncics/pkz093.
- [70] AMERATUNGA M, BRAÑA I, BONO P, et al. First-in-human Phase 1 open label study of the BET inhibitor ODM-207 in patients with selected solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(12): 1730–1736. doi: 10.1038/s41416-020-01077-z.
- [71] SHAPIRO G I, LORUSSO P, DOWLATI A, et al. A phase 1 study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 744–753. doi: 10.1038/s41416-020-01180-1.
- [72] HILTON J, CRISTEA M, POSTEL-VINAY S, et al. BMS-986158, a small molecule inhibitor of the bromodomain and extraterminal domain proteins, in patients with selected advanced solid tumors: results from a phase 1/2a trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4070. doi: 10.3390/cancers14174079.
- [73] HOGG S J, VERVOORT S J, DESWAL S, et al. BET-bromodomain inhibitors engage the host immune system and regulate expression of the immune checkpoint ligand PD-L1[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2162–2174. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.011.
- [74] ZHU H R, BENGSCHE F, SVORONOS N, et al. BET bromodomain inhibition promotes anti-tumor immunity by suppressing PD-L1 expression[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(11): 2829–2837. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.032.

[收稿日期] 2024-11-02