

NUT midline carcinoma – первый доказанный случай заболевания у ребенка в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская, Т.М. Михалевская, О.В. Алейникова

ГУ «РНПЦ ДОГи» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

NUT midline carcinoma (NMC) – это очень редкое, высоко злокачественное заболевание с определенной цитогенетической аномалией t(15;19)(q14;p13.1). Эта опухоль может встречаться в течение всей жизни, к сожалению, большинство случаев характеризуется наличием метастазов на момент постановки диагноза. Имеются четкие цитогенетические и молекулярно-биологические критерии диагноза. В мире не существует определенных стандартов терапии, обеспечивающих эффективное лечение данной патологии. Однако наличие химерного онкогена, характеризующего опухоль, перспективно в плане поиска таргетных препаратов в рамках международного сотрудничества. Также необходим сбор информации об этом редком заболевании для ее анализа и выявления наиболее эффективного метода терапии. В данной статье представлен разбор клинического случая NMC, впервые диагностированной у ребенка 9 лет в Республике Беларусь.

Ключевые слова: NUT midline carcinoma, клиника, диагностика, дети, подходы к терапии

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-67-73

NUT midline carcinoma – the first proven case of a child in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya, T.M. Mikhalevskaya, O.V. Aleinikova

Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

NUT midline carcinoma (NMC) is a very rare, highly malignant disease with a specific cytogenetic abnormality t(15;19)(q14;p13.1). This tumor can occur throughout life, unfortunately, most cases are characterized by the presence of metastases at the time of diagnosis. There are clear cytogenetic and molecular-biological criterias for diagnosis. There are no specific standards of therapy that provide effective treatment of this pathology in the world. However, the presence of a chimeric oncogene characterizing the tumor is promising in terms of targeting drug research in the framework of international cooperation. It is also necessary to collect information about this rare disease to analyze it and to identify the most effective therapy method. This article presents an analysis of the clinical case of NMC, first diagnosed in a child of 9-years-old in the Republic of Belarus.

Key words: NUT midline carcinoma, clinic, diagnosis, children, approaches to therapy

Введение

NUT midline carcinoma (NMC) – это очень редкое, агрессивное, генетически определенное заболевание [1]. Считается, что оно является особым подтипом плоскоклеточной карциномы, для которой определена хромосомная перегруппировка ядерного белка в гене яичек (*NUT*, также известный как *NUTM1*). Наиболее частый ген слияния для бромодоменсодержащего белка 3 (*BRD3*) или 4 (*BRD4*), члены бромодоменов и экстрагерминальных (*BET*) семейств считывателей хроматина. В большинстве случаев ген *NUT* на 15-й хромосоме сливается с геном *BRD4* на 19-й хромосоме [2], образуя реципрокную транслокацию t(15;19)(q14;p13.1) [3]. Примерно в трети случаев партнер транслокации не относится к семейству *BET*.

Большинство эпителиальных злокачественных опухолей характеризуются множественными последовательными мутациями, которые приводят к многоступенчатому пути канцерогенеза. Напротив, некоторые мезенхимальные и гемопоэтические онкологические заболевания связаны с транслокациями, онкогенами и химерными белками, вызывающими блок дифференцировки [4]. NMC – один из примеров эпителиального рака, обусловленного химерным онкогеном [4].

Первые 2 случая NMC были описаны в 1991 г. [5, 6]. Имело место поражение грудной клетки и средостения, они считались имеющими тимическое происхождение. Оба пациента имели транслокацию t(15;19). С тех пор в литературе появились сообщения примерно о 100 случаях NMC [3]. NMC морфологиче-

ски может варьировать от карциномы с выраженной плоскоклеточной дифференцировкой до совершенно недифференцированной карциномы, состоящей из участков недифференцированных клеток [7]. Она считается «орфанным заболеванием», потому что не только редкое, но и не имеет четкого органного или тканевого происхождения [2]. Она может встречаться где угодно — на туловище или голове, но характерно расположение по средней линии, причем наиболее типичными участками являются верхние части воздушных и пищеварительных путей (в 50 % случаев) и средостение (41 %) [8]. Тем не менее были описаны случаи NMC и в мочевом пузыре [9], поджелудочной железе [10], слюнных железах [11, 12], орбите [13], легких [14], подвздошных костях [15] и гинекологических органах [16], бросая вызов концепции, что это новообразование строго средней линии.

Недавнее исследование [17], в котором было описано 38 опубликованных случаев первичного внутригрудного NMC, показало, что только 14 из них были локализованы в средостении, в то время как 19 наблюдений имели легочное происхождение, еще 2 случая были получены из тимуса и 3, как сообщалось, внутригрудные. Эти наблюдения показывают, что NMC может возникнуть из ранних эпителиальных стволовых клеток, число которых увеличивается в течение первых десятилетий жизни.

Тот факт, что NMC экспрессирует CD34 — маркер кроветворных стволовых клеток, некоторых предшественников эпителиальных клеток, сосудистого эндотелия и опухолей мягких тканей — может также подтверждать эту гипотезу [9]. Другая гипотеза, которая еще не подтверждена, заключается в том, что NMC возникает из примитивных клеток, полученных из нервного гребня [18, 19].

NMC является недавно описанным заболеванием; оно часто не додиагностируется, потому что слишком мало патологов знают о нем. Иногда NMC может быть ошибочно классифицирована как саркома Юинга, синоназальная недифференцированная карцинома (SNUC) или плоскоклеточный рак, чаще всего возникающий в аэродигестивном тракте [1, 2].

Синоназальный тракт считается благоприятным местом локализации для NMC, но до 2012 г. было всего 10 зарегистрированных случаев синоназальных NMC [20]. Тем не менее ранние исследования с использованием флуоресценции обнаружили, что 20 % патологических образцов недифференцированных карцином верхнего аэродигестивного тракта, не связанных с инфекцией вируса Эпштейна–Барр и имевших перегруппировку *NUT*, были переквалифицированы в NMC [21]. Таким образом, истинная заболеваемость NMC в настоящее время неизвестна.

Первоначально предполагалось, что имеющие *NUT*-перегруппировку срединные карциномы по-

ражают только молодых пациентов (дети и молодые люди в возрасте до 30 лет), что было основано на повышенной вероятности того, что опухоли у более молодых пациентов анализируются на цитогенетические аномалии. Исследование 2012 г. [22], в котором присутствовала наибольшая когорта пациентов с NMC ($n = 63$), показало, что NMC могут возникать в любом возрасте от рождения до восьмого десятилетия (диапазон — 0,1–78 лет) с медианой возраста 16 лет и поражают как мужчин, так и женщин [3, 22]. Другое исследование не ограничивалось только детьми и подростками и показало, что средний возраст пациентов с NMC был 47 лет [21]. Однако в работе 2014 г. оценили клинико-патологические изменения у 40 пациентов с NMC головы и шеи, медиана возраста возникновения составила 21,9 года (диапазон — 0,1–81,7 года), соотношение мужчин и женщин 45:55 [23]. Среднее время жизни с диагнозом NMC составляет 6,7 мес (от 0,7 до 19 лет) [3, 22], несмотря на проводимую агрессивную химиотерапию и лучевую терапию (ЛТ). Таким образом, NMC считается более агрессивной, чем типичная плоскоклеточная карцинома или мелкоклеточная карцинома легкого (продолжительность жизни при которой составляет 14–20 мес).

Описание клинического случая

Ребенок Б., 9 лет. Ребенок от первой беременности, первых родов. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ, на диспансерном учете не состоял. Заболел со слов матери в мае 2017 г., когда начал субфебрильно лихорадить, появились кашель, потеря аппетита и нарастающая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства, где был взят общий анализ крови (ОАК) и выполнена рентгенограмма грудной клетки. На рентгенограмме была выявлена внегоспитальная острая полисегментарная пневмония слева, осложненная экссудативным левосторонним плевритом. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения состояние не улучшалось. Дважды выполнялись плевральные пункции, полученная жидкость представляла собой трансудат. Бактериологическое исследование жидкости роста микроорганизмов не выявило. В ОАК отмечалось ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), в биохимическом анализе крови (БАК) — повышенный уровень С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлен ателектаз нижней доли левого легкого на фоне пневмонии и массивного левостороннего плеврита. Ребенок был переведен из городской детской больницы в пульмонологическое отделение областной больницы, где продолжил антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения состояние не улучшалось, прогрессировала дыхательная недостаточность, нарастал

плеврит. Ребенок был переведен в отделение гнойной хирургии Республиканского научно-практического центра детской хирургии, где был наложен плевральный дренаж. По дренажу получено 250 мл светло-соломенной жидкости. При выполнении ультразвукового исследования брюшной полости в области правого надпочечника было выявлено дополнительное образование размером 13–15 мм; 13.07.2017 пациент был направлен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

При поступлении состояние тяжелое, компенсированное. Субфебрильно лихорадит. В левой плевральной полости установлен активный дренаж. По дренажу прозрачное отделяемое около 30–40 мл в течение 3 сут. В нижних отделах левого легкого дыхание ослаблено. Перкуторно притупленный звук. Гемодинамика стабильная. Живот пальпации доступен, безболезненный. Перистальтика выслушивается, диурез адекватен. В ОАК отмечалась анемия легкой степени и ускоренное СОЭ, до 42 мм/ч. В БАК отмечалось увеличение ЛДГ до 947 МЕ/л. Кровь на онкомаркеры: повышенный уровень нейронспецифической енолазы – 75,24 нг/мл. Цитология плевральной жидкости – клеточный состав представлен преимущественно лимфоцитами (около 80 %), около 19 % составляют нейтрофилы, встречаются единичные моноциты и макрофаги и небольшое количество, предположительно, мезотелиальных клеток.

КТ ОГК от 14.07.2017: в дорсальных отделах левого гемоторакса с распространением превертебрально в бифуркационную зону визуализируется несколько негетогенное мягкотканное образование, с выпуклыми контурами, размерами ~ 80 × 85 × 110 мм. Пищевод и трахея несколько смещены по контуру образования влево. Свободный плевральный выпот слева. Левый корень легкого деформирован, дислоцирован кпереди. Отмечается обрыв (культя) нижнедолевого бронха в толще вышеописанного образования. Перибронхиальная инфильтрация в языковых сегментах верхней доли. В средостении патологически увеличенных лимфатических узлов (ЛУ) не определяется. Мягкие и костные ткани грудной клетки без структурных изменений. В области правого надпочечника дополнительное образование размерами 22 × 12 мм.

Заключение: КТ-картина дополнительного объемного образования в дорсальных отделах левого гемоторакса (с культей нижнедолевого бронха в структуре) с распространением в заднее средостение + объемное образование правого надпочечника (рис. 1, 2).

14.07.2017 выполнена торакотомия с открытой биопсией новообразования нижней доли левого легкого. Описание операции: переднебоковая торакотомия в IV межреберье слева. При ревизии выявлена опухоль, исходящая из заднего средостения, прорастающая в нижнюю долю левого легкого и полностью поражающая ее. Нижняя доля спавшаяся, в акте дыхания не участвует. Выполнена открытая биопсия опухоли заднего

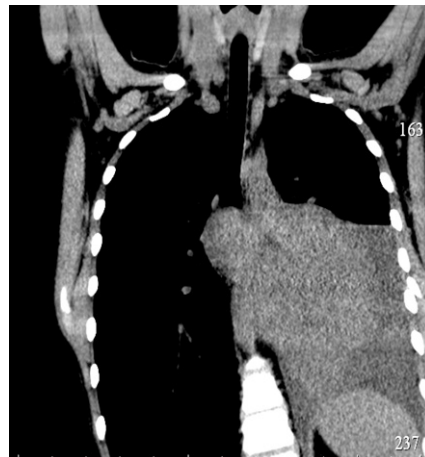


Рис. 1. КТ ОГК, аксиальный срез на момент диагностики

Fig. 1. CT of thoracic organs, axial section at the time of diagnosis



Рис. 2. КТ ОГК, коронарный срез на момент диагностики

Fig. 2. CT of thoracic organs, coronary section at the time of diagnosis

средостения и левого легкого. Рану нижней доли ушить не представляется возможным. Рана укрыта пластиной Тахокомб. Контроль на гемостаз, аэрозтаз и инородные тела. Послойный шов раны. Асептическая повязка.

При исследовании миелограммы из 2 точек (правая и левая подвздошные кости) были выявлены атипичные клетки справа, что подтверждено и данными трепанобиопсии костного мозга. При гистологическом исследовании ткани опухоли было выявлено, что паренхима легкого была очагово замещена солидными опухолевыми пластами, среди которых местами сохранились клетки альвеолярной выстилки. Опухоль состояла из пластов преимущественно недифференцированных клеток. Опухолевые клетки были примитивными с тонким ободком амфотропной цитоплазмы. Ядра опухолевых клеток крупные с нерегулярным контуром с нежным или везикулярным хроматином и выраженным ядрышком, без выраженного ядерного плеоморфизма. Очагово определяется плоскоклеточная дифференцировка, характерная ориентация клеток в пласте и накопление внеклеточ-

ного кератина с формированием «роговых жемчужин». В участках с подобной дифференцировкой наблюдается резкий переход между незрелыми недифференцированными клетками и клетками со сквамозной дифференцировкой. Митотическая активность высокая, часто встречаются апоптотические тельца. Строма опухоли десмопластическая, имеются очаги коагуляционного некроза. При иммуногистохимическом окрашивании клетки экспрессировали *PanCK*, *CK7*, *vimentin*, *EMA*, *CD99*, *INI1*, *TTF1*, *p63*, *synaptophysin*, очагово *antitrypsin* не экспрессировали.

Заключение: морфологическая картина низкодифференцированной опухоли с эпителиальной дифференцировкой. Наиболее вероятна срединная карцинома, менее вероятны низкодифференцированный плоскоклеточный рак, низкодифференцированная панкреатобластома. Для уточнения диагноза необходимо провести определение транслокации *BRD4-NUT*.

Учитывая все вышеизложенное, гистологический материал был передан в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на дополнительную диагностику. Через 14 дней при исследовании в патологоанатомическом отделении ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (д.м.н. Д.М. Коновалов) и патологоанатомическом отделении *Brigham and Womens Hospital, Boston, Massachusetts (Jason L. Hornik, MD, PhD)* было получено подтверждение данного диагноза. Также для верификации диагноза гистологические препараты были направлены профессору *Gianni Bisogno (Padova, Italy)* в детскую онкогематологическую клинику, где диагноз был тоже подтвержден.

В ткани опухоли выявлено диффузное ядерное окрашивание на *NUT*-антиген, что подтверждает диагноз срединной карциномы. На рис. 3–7 представлены морфологическая и иммуногистохимическая характеристики опухоли.

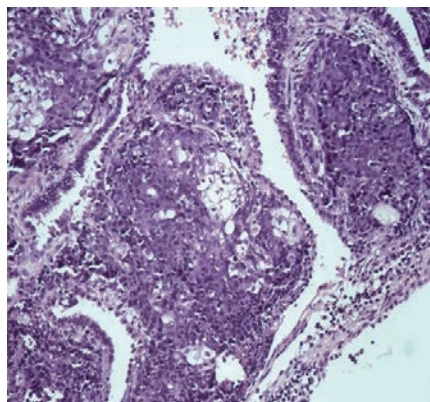


Рис. 3. Участки ткани паренхимы легкого с наличием недифференцированных опухолевых клеток в межальвеолярной перегородке и признаками плоскоклеточной дифференцировки. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Sections of the lung parenchyma tissue with the presence of undifferentiated tumor cells in the interalveolar septum and signs of squamous cell differentiation. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

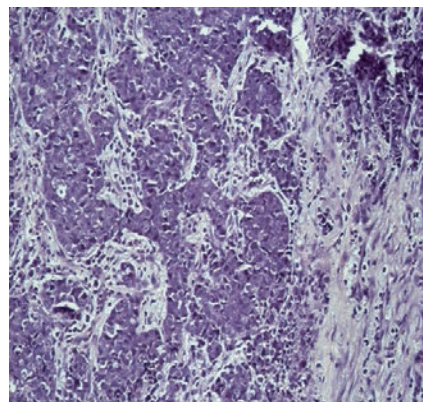


Рис. 4. Участок ткани опухоли: низкодифференцированные клетки формируют тяжи и пласты в десмопластической строме. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Tissue site: low-grade cells form strands and strata in the desmoplastic stroma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

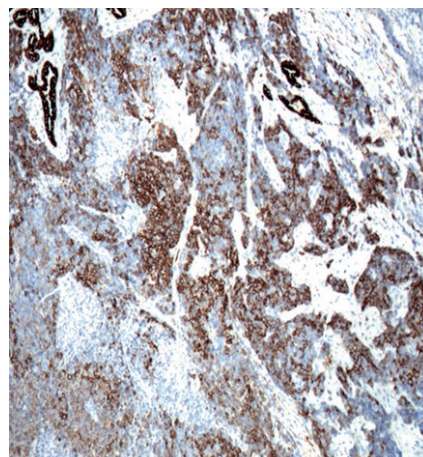


Рис. 5. Окрашивание на анти-CK7. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 5. Staining for anti-CK7. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

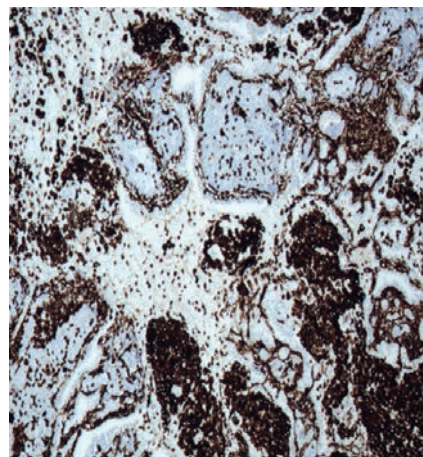


Рис. 6. Окрашивание на анти-vimentin. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 6. Staining for anti-vimentin. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

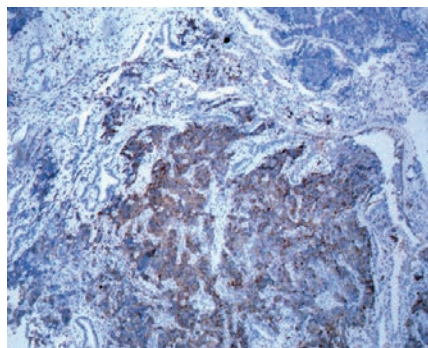


Рис. 7. Окрашивание на анти-synaptophysin. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 7. Staining for anti-synaptophysin. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

Было продолжено дополнительное обследование пациента. Выполнена позитронно-эмиссионная томография-КТ, на которой обнаружены признаки патологического метаболически активного поражения: структур левого гемоторакса и средостения, внутригрудных ЛУ (нижние паратрахеальные справа, нижние паратрахеальные слева, бифуркационные, ЛУ корня левого легкого), правого надпочечника, костного мозга, средней трети левой плечевой кости и средней нижней трети правой бедренной кости, 10-го ребра слева. Левосторонний гидроторакс. Гидроперикард.

В послеоперационном периоде отмечалось ухудшение состояния пациента за счет нарастания дыхательной недостаточности и фебрильной лихорадки. 26.07.2017 выполнено КТ-исследование грудной и брюшной полостей, где выявлено бурное прогрессирование процесса. Проведен консилиум, где было принято решение о проведении системной полихимиотерапии (ПХТ), блок CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), до полной верификации диагноза.

После получения результатов всех обследований был поставлен диагноз: NMC левого гемоторакса с переходом на левое легкое с поражением паратрахеальных ЛУ слева и справа, бифуркационных ЛУ, ЛУ корня левого легкого, правого надпочечника, средней трети левой плечевой и нижнесредней трети правой бедренной кости, 10-го ребра слева, костного мозга, 4-я стадия T4N1M1.

Через 2 нед после проведения блока ПХТ отмечались признаки активности болезни (лихорадка, боли в костях, рост С-реактивного белка на фоне низкого уровня прокальцитонина, без признаков инфекционного процесса). Было принято решение об использовании другого режима ПХТ (доцетаксел, цисплатин). В качестве ингибитора гистондеацетилазы была использована вальпровая кислота. После чего в течение недели состояние больного клинически стабилизировалось, и он был выписан домой для перерыва в лечении. Однако через 3 нед после ПХТ имела выраженная отрицательная клини-

ческая и рентгенологическая динамика. Возобновились лихорадка, боли в костях, усилилась дыхательная недостаточность до II–III степени, появился мягкотканый компонент в левой боковой поверхности груди в области послеоперационного шва после биопсии легкого. На КТ ОГК отмечено, что левый гемоторакс выполнен негетерогенной опухолью (+ коллабировавшее левое легкое и плевральный выпот), с распространением процесса через срединную линию ретрокардиально в правый гемоторакс и через межреберные промежутки – в мягкие ткани грудной клетки. Примерные размеры опухоли – $145 \times 140 \times 230$ мм (26.07.2017 размер был $\sim 80 \times 110 \times 140$ мм). Органы средостения выражено смещены вправо. В полости перикарда отмечается выпот толщиной до 12 мм. В левом легком без очаговых и инфильтративных изменений. В области правого надпочечника дополнительное образование размерами 28×12 мм (рис. 8).

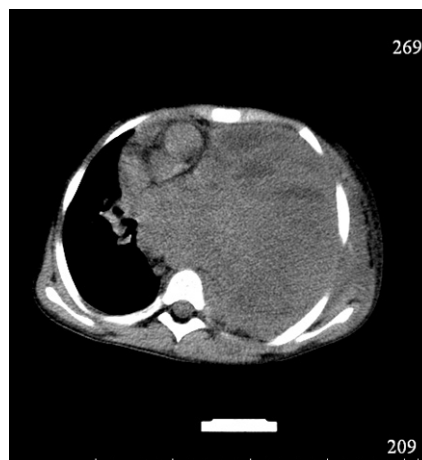


Рис. 8. КТ ОГК, аксиальный срез (прогрессия заболевания)

Fig. 8. CT of thoracic organs, axial section (disease progression)

Пациент был обсужден на клинической конференции, учитывая прогрессию заболевания, неоперабельность опухоли и наличие множества метастазов принято решение о проведении еще одного цикла ПХТ (доцетаксел и цисплатин) с последующим проведением ЛТ с паллиативной целью. Для ЛТ был использован режим гиперфракционирования (суммарная очаговая доза – 42 Гр). На фоне проведенного лечения больной клинически стабилизировался, исчезла лихорадка, дыхательная недостаточность уменьшилась до I–II степени. Это позволило выписать пациента на перерыв.

Обсуждение

До настоящего времени эффективного лечения для NMC в мире нет. Большинство случаев заболевания неоперабельны и в качестве терапии пациенты получают сочетание ЛТ и ПХТ. У многих больных, по данным литературы, имелся инициальный ответ на схемы химиотерапии, используемые для лечения

герминоклеточных опухолей, плоскоклеточных карцином головы и шеи, мелкоклеточного рака легкого и сарком, но конечный исход для этих пациентов остается очень неблагоприятным [22]. Бауэр и его коллеги кратко изложили долгосрочное наблюдение за 54 случаями NMC [22] – клинический ответ на терапию не зависел от пола, локализации опухоли, типа транслокации и гистологических характеристик или поражения ЛУ. Однако хороший ответ ассоциировался с отсутствием отдаленных метастазов [3, 22].

Хотя NMC обычно не реагирует на стандартные терапевтические протоколы, существует публикация об 1 пациенте, которого лечили по протоколу ПХТ, предназначенному для саркомы Юинга. Это 10-летний больной с *BRD4-NUT*-положительной NMC подвздошной кости, которая была первоначально диагностирована как саркома Юинга, лишенная особенностей карциномы. Он получил комбинированную ПХТ по скандинавскому протоколу Sarcoma Group (SSG) IX для неоперабельной саркомы Юинга, на данный момент он находится в полной ремиссии около 13 лет [15]. Вторым длительно живущим пациентом является 16-летний мальчик, который получил полную хирургическую резекцию средостенной NMC, затем адъювантную терапию цисплатином и доцетакселом с последующей ЛТ; он находится в ремиссии уже 34 мес после постановки диагноза [23]. В литературе были описаны еще 2 случая средостенной NMC, показавшие обнадеживающие первоначальные ответы на доцетаксел [24] и карбоплатин с паклитакселом [25]. Предполагается, что использование этих химиотерапевтических режимов с хирургической резекцией и ЛТ могут быть рассмотрены при лечении локально распространенной NMC средостения.

Низкая эффективность обычных режимов химиотерапии означает, что существует настоятельная необходимость в развитии таргетной терапии. Суще-

ствие хромосомной транслокации $t(15;19)$ и белков слияния *BRD-NUT* может быть целью для биологических терапевтических агентов. Протеин, полученный при трансляции данной транслокации, приводит к aberrантному гипоацетилированию гистонов, активации MYC, которые увеличивают пролиферацию клеток и вызывают блок клеточной дифференцировки [26]. Данный механизм канцерогенеза подтверждается и в экспериментальных работах. В культуре клеток с данной транслокацией прием ингибиторов деацетилазы гистонов приводил к восстановлению дифференцировки клеток [27].

В современных клинических трайлах проходят клинические испытания следующие таргетные препараты: ингибиторы гистондеацетилазы – вориностат и ромидеписин [26, 27]. Дифференцирующую терапию изучают в исследовании II фазы: препарат с двойной активностью PI3/HDAC – CUDC-907 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02307240). Еще одно направление – это дифференцирующая терапия с использованием малых молекул BET-ингибиторов (BETi) и ингибиторов бромодоменов (исследования I фазы) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01587703 and NCT01987362) [27–29].

Заключение

Учитывая отсутствие эффективных методов терапии NMC, особенно актуальными становятся вопросы понимания патогенеза заболевания и потенциальной генетической уязвимости NMC. Следует надеяться, что проводимые клинические испытания помогут ответить на эти вопросы, а также разработать общие рекомендации по лечению этой опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. French C.A. NUT midline carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203(1):16–20. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.06.007.
2. French C. NUT midline carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):149–50. doi: 10.1038/nrc3659.
3. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC: Lyon, 2015.
4. French C.A., Rahman S., Walsh E.M. et al. NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism. *Cancer Discov* 2014;4(8):928–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0014.
5. Kees U.R., Mulcahy M.T., Willoughby M.L. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19). *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(4):459–64. PMID: 1785673.
6. Kubonishi I., Takehara N., Iwata J. et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res* 1991;51(12):3327–8. PMID: 2040007.
7. Stelow E.B. A review of NUT midline carcinoma. *Head Neck Pathol* 2011;5(1):31–5. doi: 10.1007/s12105-010-0235-x.
8. Shaikh F., Pagedar N., Awan O., McNeely P. Sinusoidal NUT-Midline Carcinoma - A Multimodality Approach to Diagnosis, Staging and Post-Surgical Restaging. *Cureus* 2015;7(7):e288. doi: 10.7759/cureus.288.
9. French C.A., Kutok J.L., Faquin W.C. et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4135–9. doi: 10.1200/JCO.2004.02.107.
10. 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. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(6):481–5. doi: 10.2350/09-10-0727-CR.1.
11. Ziai J., French C.A., Zambrano E. NUT gene rearrangement in a poorly-differentiated carcinoma of the submandibular gland. *Head Neck Pathol* 2010;4(2):163–8. doi: 10.1007/s12105-010-0174-6.
12. den Bakker M.A., Beverloo B.H., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. NUT midline carcinoma of the parotid gland with mesenchymal differentiation. *Am J Surg Pathol* 2009;33(8):1253–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e318181abe120.
13. D'Souza J.N., Notz G., Bogdasarian R.N. et al. Orbital Involvement by NUT Midline Carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015;31(6):e147–50. doi: 10.1097/IOP.0000000000000179.
14. Tanaka M., Kato K., Gomi K. et al. NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *Am J Surg Pathol* 2012;36(3):381–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824230a8.
15. Mertens F., Wiebe T., Adlercreutz C., Mandahl N., French C.A. Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):1015–7. doi: 10.1002/pbc.20755.
16. Ball A., Bromley A., Glaze S. et al. A rare case of NUT midline carcinoma. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012;3:1–3. doi: 10.1016/j.gynor.2012.09.004.
17. Harms A., Herpel E., Pfarr N. et al. NUT carcinoma of the thorax: Case report and review of the literature. *Lung Cancer* 2015;90(3):484–91. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.001.
18. French C.A. Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol* 2010;63(6):492–6. doi: 10.1136/jcp.2007.052902.
19. French C.A., Miyoshi I., Kubonishi I. et al. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(2):304–7. PMID: 12543779.
20. Bishop J.A., Westra W.H. NUT midline carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2012;36(8):1216–21. doi: 10.1097/PAS.0b013e318254ce54.
21. Stelow E.B., Bellizzi A.M., Taneja K. et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2008;32(6):828–34. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815a3900.
22. Bauer D.E., Mitchell C.M., Strait K.M. et al. Clinicopathologic features and longterm outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5773–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1153.
23. Fujioka N., French C.A., Cameron M.J., Kratzke R.A. Long-term survival of a patient with squamous cell carcinoma harboring NUT gene rearrangement. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1704–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ebaa20.
24. Engleson J., Soller M., Panagopoulos I. et al. Midline carcinoma with t(15;19) and BRD4-NUT fusion oncogene in a 30-year-old female with response to docetaxel and radiotherapy. *BMC Cancer* 2006;6:69. doi: 10.1186/1471-2407-6-69.
25. Santis G, Landau D, Harrison-Phipps K., Neat M., Moonim M.T. Successful radical treatment of midline carcinoma with t(15;19) diagnosed by endobronchial ultrasound-derived transbronchial needle aspiration. *J Clin Oncol* 2011;29(12):e327–9. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7973.
26. French C.A. Pathogenesis of NUT midline carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2012;7:247–65. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132438.
27. Schwartz B.E., Hofer M.D., Lemieux M.E. et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. *Cancer Res* 2011;71(7):2686–96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3513.
28. Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S. et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010;468(7327):1067–73. doi: 10.1038/nature09504.
29. Abazid N., Friemann J., Alfke H., Büttner R., Friedrichs N. NUT midline carcinoma: Two case reports and review of the literature. *Adv Rare Dis* 2016;3:1–10. doi:10.12715/ard.2014.3.1.