

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

NUT-Karzinome im Kindes- und Jugendalter

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wild, Hannah Sophia

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. I. Brecht

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer

Tag der Disputation: 20.03.2024

1 Inhalt

2	Abkürzungsverzeichnis	3
3	Tabellenverzeichnis.....	4
4	Abbildungsverzeichnis	5
5	Einleitung	7
5.1	<i>Einführung in das Thema</i>	7
5.2	<i>Epidemiologie</i>	8
5.3	<i>Klinik</i>	9
5.4	<i>Genetische Alterationen</i>	10
5.5	<i>Zytologie</i>	12
5.6	<i>Pathologische Besonderheiten</i>	13
5.7	<i>Diagnostik</i>	13
5.8	<i>Therapie</i>	15
5.8.1	Chirurgie	15
5.8.2	Strahlentherapie	16
5.8.3	Chemotherapie	16
5.9	<i>Prognose</i>	16
5.10	<i>Seltene Tumore im Kindesalter im Allgemeinen und das STEP-Register</i>	18
5.11	<i>Zielsetzung dieser Dissertation</i>	19
6	Material und Methoden	20
7	Retrospektive Analyse von 11 Patienten mit NUT-Karzinom.....	24
7.1	<i>Demographische Daten</i>	24
7.2	<i>Art und Dauer der Symptome</i>	25
7.3	<i>Diagnosefindung</i>	28
7.4	<i>Familienanamnese, paraneoplastische Syndrome, Entwicklungsverzögerungen</i>	30
7.5	<i>TNM-Stadium: Größe, Nodalbefall und Metastasierung der Tumoren zu Beginn der Diagnose</i>	33
7.6	<i>Tumormarker</i>	38
7.7	<i>Histopathologie</i>	39
7.8	<i>Therapie</i>	41
7.8.1	Therapie in der Übersicht	41
7.8.2	Operative Eingriffe.....	43
7.8.3	Art der Chemotherapie (inklusive systemische Therapie) und Ansprechen auf die Therapie	45
7.8.4	Radiotherapie	48
7.9	<i>Ende der Therapie und Überlebenszeit</i>	50
7.10	<i>Allgemeine Übersicht</i>	54

8	Berichte klinischer Fälle der Langzeitüberlebenden	55
8.1	<i>Patient Nr. 7</i>	55
8.2	<i>Patientin 10</i>	56
8.3	<i>Patientin Nr. 11</i>	58
9	Diskussion	60
10	Zusammenfassung	65
11	Literaturverzeichnis.....	67
12	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	71
13	Veröffentlichung	72
14	Danksagung.....	73
15	Anhang	74
15.1	<i>Variablenliste zur Datenerhebung in einer Excel-Tabelle</i>	74
15.2	<i>Dokumentationsbogen des STEP-Registers: Basic data and diagnosis form – solid tumors</i> 89	
15.3	<i>Berichte klinischer Fälle der Kurzzeitüberlebenden</i>	94
15.3.1	<i>Patientin Nr. 1</i>	94
15.3.2	<i>Patient Nr. 2</i>	95
15.3.3	<i>Patient Nr. 3</i>	96
15.3.4	<i>Patient Nr. 4</i>	98
15.3.5	<i>Patient Nr. 5</i>	99
15.3.6	<i>Patient Nr. 6</i>	100
15.3.7	<i>Patient Nr. 8</i>	101
15.3.8	<i>Patient Nr. 9</i>	102

2 Abkürzungsverzeichnis

AFP: Alpha-Feto-Protein

BET: Bromodomain and extraterminal domain

BETi: Bromodomain and extraterminal domain inhibitor

BRD: Bromodomain

CBP: Calcium-binding Protein

cCT: cranial CT

cDNA: complementary DNA

CED: Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin

CIC: Mitochondrial Citrate Carrier

cMRT: cranial MRT

CT: Computertomographie

CTX: Chemotherapie

CUP: Cancer of unknown primary

DOD: dead of disease

EBV: Epstein-Barr-Virus

EFS: Event-free-survival/Ereignisfreies Überleben

EXPeRT: European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumor

FDG-PET: Fluor-Desoxyglucose-Positronenemissionstomographie

FISH: Fluorescence in situ hybridisation

GPOH: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie

Gy: Grey

HAT: Histon-Acetyl-Transferase

HDAC: Histon-Deacetylase

HDACi: Histon-Deacetylase-Inhibitor

HNO: Hals-Nasen-Ohren

HPV: Humanes Papilloma Virus

Mb: Megabyte

NC: NUT-Karzinom

NGS: Next Generation Sequencing

NMC: NUT-Midline-Karzinom

NOD: no signs of disease
 NSD: Nuclear receptor-binding SET domain protein
 NUTM1: Nuclear Protein in Testis
 OS: overall survival/ Gesamtüberleben
 P300: eine Histon-Acetyl-Transferase
 PAC: Doxorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamid
 PAI: Cisplatin, Adriamycin, Ifosfamid
 PD: progressive disease
 PEI: Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin
 PFS: Progression-free-survival/progressionsfreies Überleben
 RACE: rapid amplification of cDNA ends
 RNA: Ribonukleinsäure
 RT-PCR: Reverse Transkriptase - Polymerase-Chain-Reaction
 RTX: Radiotherapie
 SSG IX: Scandinavian Sarcoma Group experience IX
 STEP: seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie
 VAI: Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid
 VIDE: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid
 VRT: very rare tumours
 ZNF: Zinkfinger-Protein

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Variablen zur Erhebung der Daten	21
Tabelle 2 Beschreibung des Ortes des Primärtumors, der Art der Symptome und Dauer von Symptombeginn bis zur Vorstellung in einer Klinik.....	27
Tabelle 3 Diagnosedauer in Zusammenhang mit dem Ort des Primarius und dem Zeitpunkt der Erkrankung.....	31
Tabelle 4 Darstellung der Technik, mit der die Diagnose gestellt wurde; Art der Translokation, soweit vorhanden.....	32
Tabelle 5 TNM-Stadium beziehungsweise Ort des Primarius, Lymphknotenbefall und Ort der Lymphknoten, Metastasenbefall und Ort der Metastasen in Abhängigkeit zueinander.....	37
Tabelle 6 Werte der Tumormarker bei den einzelnen Patienten	38
Tabelle 7 Histopathologische Marker der einzelnen Tumoren	39

Tabelle 8 Darstellung der einzelnen Therapien und ihrer Auswirkungen auf die einzelnen Tumoren	42
Tabelle 9 Art der Operation in Bezug auf die einzelnen Tumoren	44
Tabelle 10 Genaue Darstellung der verschiedenen Chemotherapieschemata (bzw. systemischer Therapie), anschließende Bestrahlung und Antwort des Tumors auf die Therapie	46
Tabelle 11 Genaue Darstellung der Bestrahlungstherapien, Dosis, Ort der Bestrahlung und Antwort des Tumors auf die jeweilige Bestrahlung	49
Tabelle 12 Allgemeine Übersicht zu den einzelnen Patienten, ihrem Alter, Art und Dauer der Symptome, TNM-Stadium, Art der Resektion und Strahlentherapie, Art der Chemotherapie, Ansprechen des Tumors und Überlebensdauer der Patienten	54

4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Modellierung eines onkogenen Megadomänen-Komplexes durch BRD-4-NUT und die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren auf zugrundeliegenden Protoonkogenen, modifiziert nach French [7] (Ac: Acetylgruppe am Chromatin; BRD4: Bromodomäne 4)	11
Abbildung 2 Geschlechterverteilung der an NUT-Karzinom erkrankten Kinder und Jugendlichen, die im STEP-Register aufgeführt sind.....	24
Abbildung 3 Altersverteilung bei Erstvorstellung der Kinder und Jugendlichen mit NUT-Karzinom, die in das STEP-Register mit aufgenommen sind	24
Abbildung 4 Dauer der Symptome, bis zum ersten Mal Vorstellung in einer Klinik	25
Abbildung 5 Häufigkeit der aufgetretenen Symptome (pro Patient sind mehrfache Symptome möglich)	26
Abbildung 6 Darstellung, ob zunächst eine Fehldiagnose gestellt wurde oder nicht.....	28
Abbildung 7 Zeitraum vom Erstkontakt in einer Klinik bis zur sicheren Diagnosestellung über die Pathologie	29
Abbildung 8 Darstellung der Entwicklung der Diagnosedauer im zeitlichen Verlauf von 2010 bis 2021 (Als Zeitpunkt wurde jeweils das Jahr des Symptombeginns beziehungsweise der Erstkontakts gewählt)	30
Abbildung 9 Darstellung des Ortes des Primarius, in verschiedene Bereiche gegliedert	33
Abbildung 10 Darstellung der Größe des Primärtumors in den Kategorien <6cm und >=6cm.....	34
Abbildung 11 Graphik zur Verdeutlichung, ob bereits bei Erstdiagnose Lymphknoten von Tumor befallen waren oder nicht.....	34
Abbildung 12 Graphik zur Verdeutlichung, ob bereits bei Erstdiagnose Metastasen gebildet waren oder nicht	35
Abbildung 13 Darstellung des Ortes der Metastasen (es sind nur Tumoren miteingeschlossen, die bei Erstdiagnose M+ waren).....	36
Abbildung 14 Darstellung der Erstbehandlung des Tumors	41
Abbildung 15 Darstellung der Art der Erstoperation	43
Abbildung 16 Reaktion des Tumors, die zunächst auf die Behandlung mit Chemotherapie erfolgte	45
Abbildung 17 Darstellung der Art der Bestrahlung.....	48

Abbildung 18 Darstellung des Tumorstatus am Ende der Therapie bzw. zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung	50
Abbildung 19 Kaplan-Meyer-Kurve zur Darstellung des kumulativen ereignisfreien Überlebens (EFS) der STEP-Patienten mit NUT-Karzinom.....	51
Abbildung 20 Überlebenskurve der Patienten mit NUT-Karzinom, die im STEP-Register gemeldet wurden	52
Abbildung 21 Darstellung der verschiedenen Todesursachen der Kinder und Jugendlichen des STEP-Register, die an NUT-Karzinom erkrankt sind.....	53

5 Einleitung

5.1 Einführung in das Thema

Das NUT-Karzinom (NC) ist eine sehr seltene, jedoch hoch aggressive Tumorentität und ist durch eine einzelne Translokation im NUTM1-Gen definiert.[1] Mit einer mittleren Überlebensrate von 6,7 Monaten hat die Erkrankung eine äußerst schlechte Prognose.[2] Komplettresektion und Radiotherapie können die Prognose verbessern.[2] Chemotherapien, die bei anderen Entitäten eine gute Ansprechrate besitzen, zeigen bei diesem Karzinom keinen Einfluss auf mittlere Überlebensrate und Gesamtüberleben.[2] Mit gezielter Therapie auf molekularer Ebene sind neue Therapiemöglichkeiten in der Entwicklung.[3-5]

Früher wurde davon ausgegangen, es handele sich um einen Mittellinien-Tumor.[6] Da man heute davon ausgeht, dass der Tumor grundsätzlich überall vorkommen kann, wird er statt NUT-Mittellinien-Karzinom heute korrekterweise nur noch als NUT-Karzinom bezeichnet.[6]

Aufgrund seiner Seltenheit wird vermutet, dass das NUT-Karzinom oft fehldiagnostiziert und daher unterdiagnostiziert wird.[7] Die Inzidenz wird auf 0,21% geschätzt [8], es wird jedoch wesentlich seltener diagnostiziert. Insgesamt treten NUT-Karzinome mit einem Durchschnittsalter von 23 Jahren überwiegend im Jugend- und jungen Erwachsenenalter auf. Etwa 16% aller Erkrankten sind bei Diagnose unter 13 Jahre alt, 23% sind 13 bis 20 Jahre alt. Grundsätzlich kann der Tumor jedoch in jedem Alter auftreten.[1]

In dieser Arbeit wurden insgesamt 11 pädiatrische Patienten untersucht, die im Register für Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie im Zeitraum von 2012 bis 2021 registriert wurden. Zwar kann der Tumor in jedem Alter auftreten, dennoch soll hier das Augenmerk auf Kinder und Jugendliche gelegt werden. Dies kann den Grundstein dazu legen, zu erforschen, ob in Bezug auf Klinik, Pathologie, Verlauf und Überlebensdauer eventuell Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen bestehen, wie sie auch bei anderen Krankheiten vorkommen.

Im Folgenden sollen zunächst klinische, genetische und pathologische Besonderheiten der NUT-Karzinome im Allgemeinen erläutert werden. Im Hauptteil wird daraufhin die Auswertung einer retrospektiven Analyse der 11 pädiatrischen NUT-Patienten in Deutschland dargestellt.

5.2 Epidemiologie

Nachdem zunächst mehrere Karzinome mit t(14;19)-Translokation bei jungen Menschen entdeckt wurden, wurde davon ausgegangen, dass es sich bei NCs vor allem um ein Karzinom des Kindes- und Jugendalters handelt.[9-13] Die Translokation t(14;19) wurde erstmals 1991 bei einem Thymuskarzinom einer 22-jährigen jungen Patientin beschrieben.[9]

Mittlerweile weiß man jedoch, dass der Tumor grundsätzlich in jedem Alter auftreten kann.[6] Das Durchschnittsalter beträgt nach einer Metaanalyse von Giridar et al. 23 Jahre[1], bei der bislang größten Kohorte von Chau et al. 24 Jahre[14]. Der jüngste Patient war 0 Jahre und der älteste Patient hatte ein Alter von 68 Jahren.[1] 45% der Patienten befinden sich im Alter zwischen 20-40 Jahren, 40% der Patienten sind im Kindesalter, wobei nur 7% der Patienten bei Erstdiagnose über 60 Jahre alt sind.[1] In einer weiteren retrospektiven Studie aus dem Jahr 2017, die die Fälle des französischen Registers seltener Tumore (Fracture) untersucht, sind 5 der insgesamt 11 Patienten unter 18 Jahre alt. [15] Auch in einer der größten bislang publizierten Fallserien wurden 19 aus 119 Patienten unter 13 Jahren und 27 aus 119 Patienten zwischen 13 und 20 Jahren erfasst [1] Die Tumore können also auch in älterem Lebensalter auftreten, finden sich dennoch vermehrt bei eher jungen Patienten. Dies kann jedoch auch einem Selektionsbias zugeschrieben werden, da Karzinome bei jüngeren Menschen häufiger auf genetische Eigenschaften hin untersucht werden.[16]

Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein.[1, 2]

Es wurde kein Zusammenhang mit einer Raucheranamnese entdeckt. In untersuchten Plattenepithel-Karzinomen, die mit einer Raucheranamnese assoziiert waren, wurde die für NCs spezifische Translokation nicht entdeckt, was für eine andere Pathogenese von NUT-Karzinomen spricht.[17] Der Tumor kommt ebenso bei Nicht-Rauchern vor.[18] NUT-Karzinome sind negativ für HPV und EBV und weisen somit keinen Zusammenhang zu diesen Infektionskrankheiten auf.[19]

Es wird davon ausgegangen, dass das NUT-Karzinom deutlich unterdiagnostiziert wird. Die Inzidenz lässt sich also nur schätzen. In einer Studie wurden 10.000 solide Tumoren auf NUT-Rearrangement untersucht, in der 21 NCs gefunden wurden.[8] Dies würde zu einer geschätzten Inzidenz von 0,21% führen, wodurch French die Neuerkrankungen in den USA auf 3.500 Personen jährlich schätzt.[7] Auch die Inzidenzen bei Kindern sind

schwer einzuschätzen, da hier ebenfalls von einer relevanten Zahl an Fehldiagnosen auszugehen ist.[1] Zum einen wird das NUT-Karzinom aufgrund seiner Seltenheit oft nicht bedacht und nötige diagnostische Schritte werden nicht eingeleitet. Auch findet sich bislang keine eindeutige Klassifikation und kein einheitlicher ICD-Code für das NUT-Karzinom, wodurch es in den Krebsregistern nicht ohne Weiteres gefunden werden kann. Eine erst kürzlich durchgeführte retrospektive Analyse von Carter et al. entdeckte im Zeitraum von 1998 bis 2014 fünf NCs unter 14 hochgradig undifferenzierten Sarkomen und Karzinomen von Kindern zwischen 0 und 16 Jahren.[20] Daraus errechnete sich eine Rate von 0,41 Erkrankungen pro Million Lebensjahre für Kinder in dieser Altersgruppe.[20] Die absoluten Zahlen bestätigter NUT-Diagnosen aus veröffentlichten Serien zeigen, dass in der klinischen Praxis deutlich weniger Patienten diagnostiziert bzw. erfasst werden als die oben genannte errechnete Rate vermuten lässt. Eine genaue Berechnung dieser Diskrepanz liegt bislang jedoch nicht vor.

5.3 Klinik

Das NUT-Karzinom zeichnet sich insbesondere durch sein äußerst aggressives Verhalten aus.[7] Die mediane Überlebenszeit der Patienten beträgt 6,7 Monate.[2] Der Meta-Analyse von Bauer et al. nach, beträgt das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben bei 9% und das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 19%.[2]

Die Ursprungszelle des Tumors ist bislang unbekannt. NCs finden sich an den unterschiedlichsten Lokalisationen, wobei sie typischerweise im Kopf-Hals-Bereich (35% [21] bzw. 40% [14]) und Thorax-Bereich (57% [21] bzw. 54% [14]), und somit meist in der Mittellinie auftreten, was dem Tumor seinen ursprünglichen Namen gab.[6] Die Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich sind hier sehr unterschiedlich. So sind beispielsweise mit Nasopharynx, Epiglottis und sinonasalem Bereich sowohl Erstmanifestationen beschrieben, die die oberen Atemwege betreffen [13], als auch mit Gehirn, Orbita und Thymus andere Bereiche des Kopfes und Halses betroffen [13, 22]. Jedoch gibt es viele Fälle, in denen der Tumor sich nicht zunächst in der Mittellinie manifestierte [7], wie beispielsweise in der Lunge [23, 24]. Interessanterweise wurde in der Fallserie von Sholl et al., die nur Fälle mit pulmonaler Erstmanifestation betrachtet, eine mit nur 2,2 Monaten deutlich geringere Überlebenszeit festgestellt als in der Fallserie

von Bauer et al., die alle Erstmanifestationen miteinschloss.[2, 24] Des weiteren sind Fälle von Erstmanifestationen in den Nieren [22, 25, 26] in den Speicheldrüsen [27, 28], in Leber und Pankreas [29], Blase [13], Knochen und Weichteilen [22] bekannt. Insgesamt beträgt die Anzahl der Tumore, die weder im Kopf-Hals-Bereich noch im Thorax-Bereich auftraten, 6%.[14] Bislang gibt es keine eigenen Daten für das NUT-Karzinom im Kindes- und Jugendalter. Einzig die Studie von Carter et al. betrachtete die Tumore der Kinder und Jugendlichen dieser Altersgruppe gesondert. Dort fanden sich 3 der 5 Tumore im Thorax, einer paraspinal und einer nasopharyngeal.[20] Durch die Variabilität der Lokalisation gestaltet sich auch die klinische Symptomatik der Patienten unterschiedlich.[6]

5.4 Genetische Alterationen

Die Definition des NUT-Karzinoms ist rein genetisch begründet.[30] Auch ist die Genetik des Karzinoms entscheidend für die Entstehung des Tumors und bietet Ansätze für Therapien, weswegen sie hier im Besonderen erläutert werden soll.

Definierend für das NUT-Karzinom ist die Fusion des NUT-Gens (NUTM1) mit verschiedenen Bindungspartnern.[31] Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen besitzen NUT-Tumore einen vergleichsweise einfachen Karyotyp. Anstatt eines komplexen Karyotyps mit mehreren Aberrationen und zytogenetischen Arrangements, die sich bei Plattenepithelkarzinomen über einen längeren Zeitraum bilden, besteht beim NUT-Karzinom ebenjene singuläre Translokation, an dem das NUT-Gen beteiligt ist.[21] Das NUT-Gen (Nuclear-Protein in Testis), wird normalerweise nur in postmeiotischen Spermatischen exprimiert. Es ist auf Chromosom 15 zu finden.[7]

Das NUT-Gen kann bei der Entstehung des NUT-Karzinoms verschiedene Bindungspartner haben. So findet sich in den meisten Fällen (etwa 2/3 der Fälle) eine Fusion mit dem Bindungspartner BRD4 auf Chromosom 19.[30] Es entsteht die Translokation $t(15;19)(q14, p13.1)$ (BRD4-NUT). Der zweithäufigste Fusionspartner (15%) stellt BRD3 auf Chromosom 9 dar [32], wodurch die Translokation $t(9;15)(q34.2;q14)$ entsteht (BRD3-NUT).[33] Die gebildeten Proteine aus BRD4-NUT und BRD3-NUT weisen eine starke Homologie auf, sie sind zu 54% identisch und zu 64% ähnlich.[31] Die Fusionsproteine scheinen einen entscheidenden Beitrag zur

Entstehung des Karzinoms zu leisten, indem sie an Histone binden und somit die Differenzierung der Zellen hemmen.[31]

Sowohl bei BRD4 als auch BRD3 handelt es sich um Gene der BET-Proteinfamilie. Die BET-Proteinfamilie ist durch das Vorhandensein von zwei Bromodomänen und einer extraterminalen (ET) Domäne definiert.[34] Über die Bromodomäne entstehen Kaskaden hyperacetylierten Chromatins, die über die Interaktion mit dem NUT-Gen die Zelldifferenzierung über Inaktivierung von p53 hemmen. Gleichzeitig werden durch die Interaktion vermehrt Proliferations- und Wachstumsgene aktiviert und es entsteht ein selbstverstärkender Regelkreis. [35-38]

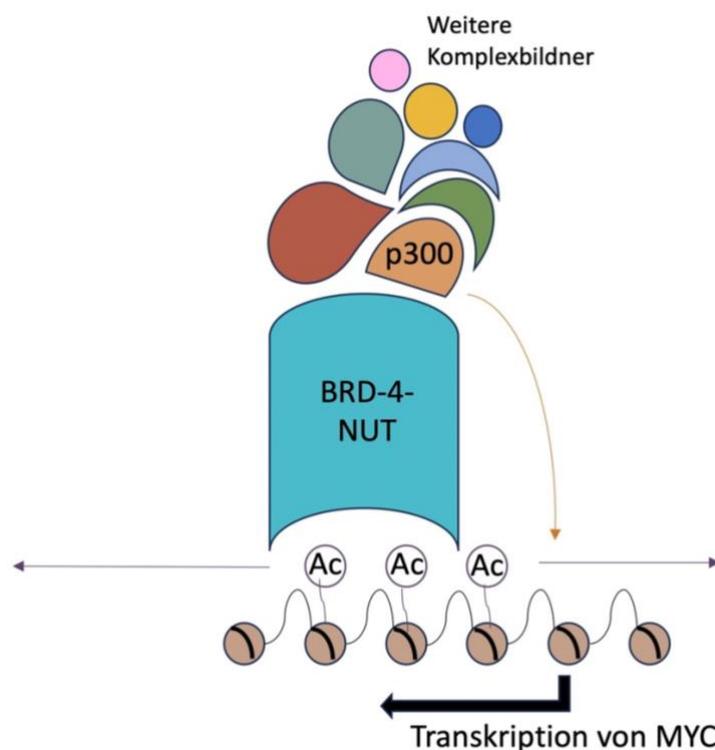


Abbildung 1 Modellierung eines onkogenen Megadomänen-Komplexes durch BRD-4-NUT und die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren auf zugrundeliegenden Protoonkogenen, modifiziert nach French [7] (Ac: Acetylgruppe am Chromatin; BRD4: Bromodomäne 4)

In den übrigen Fällen (24%) [33] ist das NUT-Gen mit Genen fusioniert, die vor genaueren Gen-Analysen unter NUT-variant zusammengefasst wurden.[31]

Eines dieser Fusionsgene ist NSD3 (mit 6%).[32] Mit der Translokation mit NUT entsteht das Fusionsonkogen NUT-NSD3, eine t(8;15)-Translokation, welches ebenso wie bei der BRD4 und BRD3-Translokation ein Fusionsprotein bildet, das die Transkription von Genen beeinflussen kann, die Differenzierung in den Zellen blockiert und die

Proliferation aufrechterhält.[39] Zusätzlich bindet das Fusionsgen NSD3-NUT an BRD4, was für die Blockade der Differenzierung und Aufrechterhaltung der Proliferation erforderlich zu sein scheint.[40]

Als weiteren, jedoch noch selteneren, Fusionspartner von NUTM1 wurde ZNF532 entdeckt. Auch dieser bildet Domänen hyperaktiven Chromatins, die wiederum selbstverstärkende Regelkreise induzieren.[41]

Weitere Bindungspartner, die bislang entdeckt wurden, sind: ZNF592 [42] ZMYND8 [41], ZNF687 [41], CIC-Gen MXD1 [22], BCORL1 [22], MAG [8], MXD4 [8], wobei bei den letzten vier genannten bislang ungeklärt ist, inwiefern die dadurch entstehenden Fusionen zu NUT-Karzinomen zählen. [43]

Die Komplexität der NUT-Karzinome erweitert sich dadurch, dass nicht nur verschiedene Fusionspartner des NUTM1 detektiert wurden, sondern dass mit denselben Fusionspartnern auch verschiedene Bruchstellen und Fusionspunkte gefunden wurden, die das genetische Spektrum von NCs erweitern.[44, 45]

Die genaue Identifikation der NUT-Bindungspartner ist therapeutisch im Moment noch nicht relevant, kann jedoch im Laufe der Zeit an Relevanz gewinnen, da mehrere Therapiemöglichkeiten in der Entwicklung sind, die auf molekularer Ebene ansetzen und die oben beschriebenen Mechanismen als Angriffspunkte nutzen, um die Differenzierung der Zellen wieder herzustellen und die unkontrollierte Proliferation zu hemmen.[3-5] Auf diese wird jedoch in der Diskussion genauer eingegangen.

5.5 Zytologie

Rein zytologisch lässt sich das NUT-Karzinom nicht von anderen undifferenzierten Karzinomen unterscheiden und schlecht abgrenzen.

Es handelt sich um runde, monomorphe, kleine bis mittelgroße Zellen, die etwa die 2- bis 3-fache Größe eines Lymphozyten besitzen.[46] Das Wachstum der Zellen ist nestartig.[47] Die Zellen sind nicht kohäsiv, weisen jedoch fokal einen zellulären Zusammenhalt auf.[46] Das Zytoplasma variiert, ist meist klar, was wohl durch einen hohen Glykogengehalt zu erklären ist [48], kann jedoch auch dichter sein.[46] Vakuolen und extrazytoplasmatische Lumina finden sich selten.[46]

Die Kernkonturen sind unregelmäßig.[46] Das Chromatin stellt sich vesikulär oder fein granulär dar [46], im Gegensatz zu anderen Karzinomen, deren Chromatin sich granulär

darstellt.[7] Es findet sich eine leichte Anisozytose und Anisonukleose, mitotische Figuren sind erkennbar und können in manchen Tumoren prominent sein.[46] In dem sonst schlecht differenzierten Karzinom bilden sich teilweise multifokale Keratinisierungherde, die auf die plattenepithelialen Eigenschaften des Tumors hinweisen.[13] Hierbei ist interessant, das BRD4-NUT-Tumore schlechter differenziert sind als NUT-Karzinome mit anderen Fusionspartnern, die mehr keratinisiert sind und daher eine stärkere Plattenepitheldifferenzierung aufweisen.[13]

Insgesamt erscheint das NUT-Karzinom mit seinen histologischen Merkmalen also als schlecht bis undifferenziertes Karzinom, das plattenepitheliale Eigenschaften aufweist.[46]

Er besitzt große Ähnlichkeiten mit anderen schlecht differenzierten Tumoren im Allgemeinen und Plattenepithelkarzinomen.[49] Im Kindesalter gestaltet sich insbesondere die Abgrenzung zum Ewing-Sarkom als schwierig.[50] Relevante Fehldiagnosen sind neben dem Ewing-Sarkom Leukämien, das sinonasale undifferenzierte Karzinom [18] oder Pankreastoblastom [29], wobei noch weitere Fehldiagnosen bekannt sind [7].

5.6 Pathologische Besonderheiten

NUT-Karzinome weisen typischerweise keine Positivität für Lymphom-, Sarkom- oder Melanommarker auf.[47] In Tumoren mit fokaler Plattenepitheldifferenzierung fanden sich positive Stellen für Cytokeratin und CD5-positive Zellen, außerdem Transkriptionsfaktoren wie p63 und p40.[47] Ansonsten waren die NUT-Karzinome überwiegend negativ für Keratine.[47]

NUT-Karzinome exprimieren CD34, CD99 und Synaptophysin.[47]

5.7 Diagnostik

Wie oben beschrieben, wird davon ausgegangen, dass NUT-Karzinome deutlich unterdiagnostiziert werden, beziehungsweise die Diagnose verzögert gestellt wird. Dies liegt nicht an Schwierigkeiten der Diagnostik an sich, sondern daran, dass diese oft nicht durchgeführt wird. So ist der Tumor zum einen sehr selten und deshalb selten im Bewusstsein der Ärzte. Auch die anfängliche Annahme, es handele sich um einen Tumor

des jungen Menschen, und die Tatsache, dass aus der Diagnostik kein therapeutischer Nutzen entstand, führten dazu, dass die Diagnostik nicht durchgeführt wurde.[21]

Die Diagnose des NUT-Karzinoms kann mittels eines Antikörpers und Immunhistochemie gestellt werden. Es handelt sich um den in Kaninchen gezüchteten monoklonalen Antikörper C52, mit dessen Hilfe die Diagnose in den überwiegenden Fällen eindeutig gestellt werden kann. NUT-Karzinome weisen mithilfe immunhistochemischer Färbung hierbei ein diffuses (>50%), gesprenkeltes Muster der Kerne auf.

Bei einigen Keimzelltumoren, insbesondere bei Dysgerminomen (mit 64%), lässt sich ein schwaches, fokales (<5%) nukleäres Färbemuster erkennen.[17] Hier wird vermutet, dass es sich um die Expression des normalen NUT-Gens ohne Fusion handelt [17], wie es auch in den Hoden [30] und zu geringeren Anteilen in Oozyten detektiert wird [17].

In benignen oder malignen Epithelzellen zeigt sich in der Färbung teilweise ein schwaches zytoplasmatisches Färbemuster, das jedoch eindeutig von der Kernfärbung bei NCs unterschieden werden kann. Die zytoplasmatische Färbung in Epithelzellen könnte einerseits durch endogene Expression von NUT zustande kommen [31], oder eine unspezifische Hintergrundfärbung darstellen [17].

Es zeigte sich, dass mithilfe des NUT-Antikörpers NCs mit einer Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 87% erreicht werden konnte.[17] Laut WHO gilt aufgrund der hohen Spezifität eine Färbung von >50% als Diagnose für das NUT-Karzinom.[51] Da die Sensitivität jedoch niedriger ist, stellen falsch-negative Ergebnisse das größte Fehlerrisiko bei der Detektion von NCs dar, weswegen empfohlen wird, dass bei negativem Ergebnis der Färbung des Antikörpers zusätzlich eine FISH durchgeführt werden sollte.[17]

Die FISH (Flourescence in Situ Hybridization) stellt eine Methode zur Diagnostik von NUT-Karzinomen dar, die im Vergleich zur Immunhistochemie mit C52 eine höhere Sensitivität aufweist.[17]

Bei der FISH werden Splitapart-Sonden verwendet, mit der translozierte von nicht betroffenen NUTM1-Genen unterschieden werden können.[13] Der Vorteil der FISH besteht darin, dass er für jeden Probentyp verwendet werden kann.[7] Jedoch ist die FISH nicht überall verfügbar.[7]

Eine weitere diagnostische Möglichkeit stellt die RT-PCR dar.[7] Sie ist zwar eine schnelle Methode, kann mit ihren spezifischen Primern jedoch nicht die ungewöhnlichen Bruchstellen bei BRD4/BRD3-NUT-Karzinomen oder seltene Fusionspartner von NUTM1 detektieren.[7]

Durch zytogenetische Analysen lässt sich die klassische BRD4-NUT-Fusion detektieren. Andere Translokationen lassen sich damit aber nicht ausreichend feststellen, auch sind für diese Analysen frische Proben des Tumors nötig.[7]

Um Tumore mit anderen Fusionen mit NUTM1 diagnostizieren zu können, wird Archer FusionPlex verwendet [8], was eine Kombination aus NGS (Next Generation Sequencing) und rapid amplification of cDNA ends (RACE) [7].

5.8 Therapie

Bislang gab es für das NUT-Karzinom keine eigenen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie. Daher orientierte man sich an den Strategien ähnlicher Krebserkrankungen, insbesondere des Ewing-Sarkoms. Jüngst, im Mai 2023, als jedoch größte Teile dieser Arbeit schon fertig gestellt waren, erschien eine Empfehlung für das NUT-Karzinom von EXPeRT (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors).[15] Diese Empfehlung basiert teilweise auf prospektiven Studien (Level 3), hauptsächlich jedoch aus retrospektiven Studien, Erfahrungsberichten und Expertenmeinungen (Level 4, 5).[15]

5.8.1 Chirurgie

In der Kohorte von Bauer et al. mit 63 Patienten zeigte sich, dass sich eine Komplettresektion des Tumors signifikant auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten auswirkte.[2] Hier hatten Patienten mit inkompletter Resektion oder keiner operativen Entfernung ein fünffach erhöhtes Risiko der Progression und ein achtfach erhöhtes Risiko zu sterben.[2] Auch Chau et al. beschreiben einen Vorteil in Progressionsfreiem und Gesamtüberleben in ihrer Kohorte durch Komplettresektion.[52] Giridhar et al. fanden in ihrer Kohorte mit 119 Patienten keinen Überlebensvorteil bei Patienten mit Operation, wobei hier auch nicht zwischen Komplettrmission und inkompletter Remission unterschieden wurde.[1]

5.8.2 Strahlentherapie

Auch eine Bestrahlung des Tumorgebiets brachte den Patienten bei Bauer et al. einen deutlichen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch das Progressionsfreie Überleben.[2] Hier hatten Patienten ohne initiale Radiotherapie ein 2,8-faches Risiko für eine Progression und ein 2,2-faches Risiko zu sterben.[2] Chau et al. finden jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil in ihrer Kohorte [52], wohingegen Giridhar eine eindeutige Verbesserung im Gesamtüberleben bei Patienten mit Radiotherapie fanden [1]. Hier betrug das 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit Radiotherapie 37,7% im Vergleich zu 13% bei Patienten ohne Bestrahlung, das 5-Jahres-Überleben 11% im Vergleich zu 0%. [1] Der Überlebensvorteil wurde bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und der Lunge beobachtet, für Tumore des Mediastinums gilt dieser nicht. [1]

5.8.3 Chemotherapie

Die verwendeten Chemotherapeutika bei NUT-Karzinom-Patienten beinhalten überwiegend Alkylantien, Platinderivate und Anthrazykline, die meist in Kombination verabreicht werden. Die konkrete Verabreichung orientiert sich oftmals an Chemotherapieprotokollen von Sarkomen (SSG IX und Ewing 2008).

Bei Bauer et al. zeigt sich kein prognostischer Vorteil für Patienten, die Chemotherapie erhielten.[2] Giridhar et al. fanden eine Verbesserung im Gesamtüberleben bei Patienten, die initial Chemotherapie erhielten, wenn, anders als bei der Bestrahlung, der Tumor im Mediastinum lokalisiert war.[1]

Es gibt seltene Fallberichte, die von einer Komplettremission bei Patienten unter Chemotherapie berichten, die nach dem Skandinavischen Ewing SSG IX-Protokoll behandelt wurden.[50, 53] Das Ewing-Protokoll sieht vier verschiedene Chemotherapiezyklen vor, die jeweils abwechselnd aus VAI (Vincristin, Doxorubicin und Ifosphamid) und PAI (Cisplatin, Doxorubicin und Ifosphamid) bestehen.[54] Zwischen den Zyklen wird der Patient bestrahlt.[54]

5.9 **Prognose**

Insgesamt beträgt die Gesamtmortalität bei NUT-Karzinom über 90%. [32] Zum Zeitpunkt der Diagnose ist das NUT-Karzinom häufig schon metastasiert: 51-75% weisen

zu diesem Zeitpunkt einen Lymphknotenbefall oder Fernmetastase auf.[1, 2] Bei metastasierten Tumoren ist das Gesamtüberleben signifikant schlechter einzustufen als bei nicht metastasierten Tumoren.[1] Patienten mit thorakalen NUT-Karzinomen haben die schlechteste Prognose, auch unabhängig davon, dass sie die Gruppe darstellen, die gleichzeitig zum Zeitpunkt der Diagnose häufig schon metastasiert ist.[32] Hierbei ist jedoch unklar, ob die schlechtere Prognose dadurch zustande kommt, weil Tumore im Thorax schlechter reseziert werden können, oder weil sie aus einer anderen Ursprungszelle entstehen.[32]

Auch die Prognose der Kinder und Jugendlichen mit NUT-Karzinom ist sehr schlecht.[20, 23, 29] Das 2-Jahres-Überleben bei Kindern bis einschließlich 17 Jahre unterscheidet sich zwar von dem von Erwachsenen (12,48% im Vergleich zu 0,15%), jedoch erreichte der Unterschied nicht das gewünschte Signifikanzniveau, durch welches man von einer deutlich besseren Prognose im Kindesalter sprechen könnte.[2] In der Studie von Carter et al. betrug die mittlere Überlebenszeit 8 Monate (4,5 Monate bis 2,4 Jahre). Die längste Überlebenszeit hatte hier der Patient mit dem paraspinalen Tumor.[20] Wenn auch selten, gibt es doch auch einzelne Fallbeispiele, bei denen Patienten im Kindesalter die Erkrankung überlebt haben. So hatte beispielsweise ein 10-jähriger Junge den BRD4-NUT-Tumor, der sich bei ihm im Becken manifestierte, bei Berichterstattung bereits 13 Jahre überlebt.[50] Ein weiterer neunjähriger Junge mit NC an der Parotis war 8 Monate nach Beendigung derselben Therapie progressionsfrei (bei Berichterstattung).[53]

Insgesamt scheinen Tumore mit einer BRD4-Fusion eine deutlich schlechtere Prognose zu besitzen als BRD3-NUT oder NSD3-NUT-Tumoren, was das Gesamtüberleben der Patienten angeht.[2, 14] Bei Patienten mit nicht-thorakalem Ursprung des Tumors beträgt die mittlere Überlebenszeit bei BRD4-Fusion 10 Monate, bei BRD3- oder NSD3 Fusion 36,6 Monate.[32] Auch scheint mit 88% die überwiegende Mehrheit der NUT-Karzinome, die im Kopf-Hals-Bereich auftreten, die BRD4-Translokation aufzuweisen.[2]

Prognostisch lassen sich NUT-Karzinome drei verschiedenen Gruppen zuordnen: Tumore nicht-thorakalen Ursprungs mit BRD3- oder NSD3- Fusion (Gruppe A), Tumore nicht-thorakalen Ursprungs mit BRD4-Fusion (Gruppe B), und Tumore thorakalen

Ursprungs mit jeglicher Fusionsart (Gruppe C). Hierbei haben Patienten mit Tumoren der Gruppe A die beste, Gruppe C, wie oben beschrieben, die schlechteste Prognose.[32]

5.10 Seltene Tumore im Kindesalter im Allgemeinen und das STEP-Register

Insgesamt erkranken in Deutschland etwa 2200 Kinder und Jugendliche jährlich an Krebs und werden im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) registriert. Die Anzahl der Krebsdiagnosen im Kindesalter machen also nicht einmal 1% aller Krebsdiagnosen in Deutschland aus. Trotz der Seltenheit ist Krebs im Kindesalter im Vergleich gut behandelbar, etwa 80 % der Kinder erlangen eine langfristige Heilung.[55] Dies wurde vor allem durch die Einrichtung von Kooperationsnetzwerken und der Durchführung von prospektiven Studien erreicht, da so standardisierte Therapiestrategien entwickelt werden konnten. Ein Beispiel für die Erfolge in der Entwicklung von Therapien zeigt die mittlerweile gut behandelbare Akute lymphatische Leukämie.[56, 57]

Nun gibt es aber Tumore, die aufgrund ihrer Seltenheit nicht in das Netz der großen Register fallen. Diese seltenen Tumore besitzen eine außerordentlich niedrige Inzidenz [56], welche von einer italienischen Arbeitsgruppe für seltene Tumoren mit weniger als 2 Fällen pro 1 000 000 jährlich definiert wurde [58]. Außerdem werden seltene Tumore in der Regel nicht in prospektiven klinischen Studien erfasst, was dazu führt, dass für diese Krebsarten bislang keine standardisierten Behandlungsstrategien entwickelt werden konnten und die Kinder und Jugendlichen nicht nach kooperativen Behandlungsprotokollen behandelt werden konnten.[56]

Daher wurde im Jahr 2006 innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPOH) die Arbeitsgruppe „Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie“ (STEP) gegründet, die es sich zum Ziel machte, ein Netzwerk aufzubauen, um über seltene Tumore (VRTs) im Kindes- und Jugendalter zu informieren. Im Jahre 2012 wurde die Arbeitsgruppe STEP in ein prospektives Register für Kinder und Jugendliche mit VRTs umgewandelt. Dieses erfasst Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter, die aufgrund ihrer Seltenheit nicht in ein Register oder eine prospektive Behandlungsstudie der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) eingeschlossen werden.[56]

In Zusammenarbeit mit anderen VRT-Arbeitsgruppen in Europa entstand daraufhin zusätzlich die European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT).[56] Da sich diese Arbeit jedoch nur mit Patienten aus dem STEP-Register befasst, soll dies hier nur am Rande erwähnt werden.

Unter anderem werden im STEP-Register Hauttumore, Tumore des HNO-Bereichs, Gastrointestinale Tumore wie das Kolonkarzinom und Tumore des weiblichen Genitals aufgenommen.[56] Das Register hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Epidemiologie und Klinik von Kindern und Jugendlichen mit seltenen Tumorerkrankungen zu verbessern, die erfassten Daten wissenschaftlich auszuwerten und Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie zu entwickeln. Mithilfe dieser Erfassung sollen Empfehlungen für Diagnostik und Therapie weiterentwickelt werden. Den jungen PatientInnen soll die Möglichkeit geschaffen werden, in bestehende Strukturen besser eingebunden zu sein und somit soll eine Erleichterung in der Betreuung und Behandlung der Kinder und Jugendlichen geschaffen werden.[59]

5.11 Zielsetzung dieser Dissertation

Wie in den vorangegangenen Kapiteln deutlich wurde, ist das NUT-Karzinom eine Erkrankung mit äußerst wenigen diagnostizierten Fällen, unklarer Inzidenz, bislang extrem schlechter Prognose und hoher Mortalität. Insbesondere für Kinder und Jugendliche existieren kaum gesonderte Daten. Ziel dieser Dissertation ist es, die Erkenntnisse über das Krankheitsbild im Kindes- und Jugendalter zu erweitern, die Ätiologie, Symptome, Therapie und Prognose für diese Altersgruppe gesondert zu betrachten und auszuwerten. Ebenso soll diese im Rahmen des STEP-Registers durchgeführte Dissertation dazu beitragen, die oben vorgestellten Ziele des Registers voranzutreiben, die Versorgungsstrukturen für Kinder und Jugendliche mit diesem äußerst seltenen Karzinom zu verbessern und nicht zuletzt auf diese bislang eher unbekanntes Tumorentität aufmerksam zu machen.

6 Material und Methoden

Patientenauswahl: Ein- und Ausschlusskriterien von Patienten

Für diese Arbeit wurden alle seit Rekrutierungsbeginn des Registers im Jahr 2012 bis zum Jahr 2021 im STEP-Register aufgenommenen NUT-Karzinom-Patienten ausgewählt. Einschlusskriterien für die Aufnahme in das STEP-Register ist die Diagnose eines seltenen soliden Tumors im Alter zwischen Neugeborenem bis 18 Jahre. Zusätzlich müssen die Patienten beziehungsweise Erziehungsberechtigten informiert und aufgeklärt werden und dem Datentransfer schriftlich zustimmen. Nicht in das Register aufgenommen werden Patienten, deren Tumordiagnose in einer prospektiven Therapiestudie oder in einem anderen Register der GPOH erfasst wird, oder wenn keine Einwilligungserklärung des Patienten oder der Erziehungsberechtigten vorliegt.[59]

Datenerhebung

Für die Erhebung der Daten wurde eine Excel-Tabelle erstellt. Diese Tabelle besteht aus mehreren Untergruppen, denen verschiedene Variablen zugeordnet sind, die jeweils mit verschiedenen Antwortmöglichkeiten versehen wurden. Die einzelnen Variablen sind in Tabelle 1 zu finden. Die genaueren Zuordnungen und Angaben zur Qualität der Variablen finden sich im Anhang. Die Daten wurden überwiegend aus Arztbriefen, Operationsberichten, pathologischen Befunden, Chemotherapie- und Radiotherapieprotokollen entnommen, die ebenfalls dem STEP-Register zugesandt wurden.

Bei Aufnahme der Patienten in das STEP-Register wurde in einigen Fällen ein Dokumentationsbogen (Solid-Tumor-Dokumentationsbogen) ausgefüllt, der relevante Informationen zur Diagnosestellung, Therapie und Verlauf einheitlich darstellen soll. In den vorliegenden Dokumentationsbögen waren jedoch viele relevanten Informationen nicht vorhanden, da diese für das STEP-Register im Allgemeinen entworfen wurden und nicht entitätsspezifisch sind. Eine Blankoversion des Dokumentationsbogens findet sich im Anhang.

Tabelle 1 Variablen zur Erhebung der Daten

Gruppe	Variable
Patientenidentifikation	Name, Geburtsdatum Geschlecht Zentrum der Behandlung Diagnosedatum Alter bei Diagnose
Adressen	Adressen der verantwortlichen Onkologen, Operateure, Radiotherapeuten
Patientencharakteristika	Diagnosedatum Erster Kontakt zu einem spezialisierten Zentrum Datum der pathologisch gesicherten Diagnose Zeitraum vom Erstkontakt zur Diagnose Beschreibung der Symptome Paraneoplastische Symptome Fehldiagnose vor der richtigen Diagnose Behandlung in einem anderen Krankenhaus oder Klinik Vorherige Erkrankung Syndrome, Immundefekte, Autoimmunerkrankungen, Entwicklungsverzögerung Familienanamnese
Tumormarker	Beta-HCG, Inhibin, AFP, PSA, NSE, Cam LDH, Ca-125, CRP, andere
Histopathologie	Pan-Zytokeratin/AE1/AE3, CK7, CD3, CD20, p63, TTF1, Synaptophysin, CD56, CD30, CD34, EMA, INI1, KI67
Tumorcharakteristika	Lokalisation des Tumors Verfahren zur Diagnose des Tumors Lokale Ausbreitung des Tumors
Klinisches TNM-Stadium	Größe des Primärtumors Regionaler Lymphknotenbefall
Metastasen	Vorhandensein von Metastasen Lokalisation der Metastasen
Erstoperation	Datum der Operation Art der Operation (Biopsie, Resektion)
Histologie	Name des Pathologen Datum der pathologischen Diagnose Grading
Radiotherapie	Zeitpunkt innerhalb der Chemotherapie Dosis Zeitraum Genauere Lokalisation des bestrahlten Feldes Komplikationen Antwort des Tumors
Chemotherapie	Zyklusanzahl Chemotherapieprotokoll Chemotherapeutika Zeitpunkt der Chemotherapie Nebenwirkungen Nachfolgende Operation oder Radiotherapie Ansprechen des Tumors (Komplett-, Teilremission, stabil, Progression, Rückfall)
Operation und Pathologie	Art der Translokation

Tumorcharakteristika (nach chirurgischer Intervention)	Größe des Tumors Lymphadenektomie Resektion der Metastasen Stadium
Ende der Therapie	Wurde die Therapie beendet? Status nach Beendigung der Therapie und Art des Progresses des Tumors
Follow-up	Follow-up Ursache des Todes Datum des Todes Überlebenszeit

Bislang existiert für das NUT-Karzinom keine einheitliche Einteilung in TNM-Stadien. Zwar sind die TNM-Stadien in den einzelnen pathologischen Berichten teilweise angegeben, jedoch orientieren diese sich dann an Karzinomen ähnlicher Lokalisation, d.h. im Falle eines NUT-Karzinoms, das im Bereich der Lunge primär lokalisiert war, an der TNM-Klassifikation der Lunge, im Falle eines NUT-Karzinoms, das im Bereich der Nasennebenhöhlen seinen Ursprung hatte, an Nasopharynx-Karzinomen. In dieser Dissertation soll zur übersichtlicheren und einheitlichen Darstellung auf die TNM-Klassifikation verzichtet werden und stattdessen die Größe des Tumors, der Status der lokalen Lymphknoten und der Metastasierungsstatus in Worten beschrieben werden. Auch gibt es für das NUT-Karzinom bislang keine einheitlichen Standards zur Beschreibung der Tumorantwort auf die Therapie. Hier wird sich deshalb in dieser Dissertation am EWING-2008-Protokoll orientiert. Ist nach der Therapie der Tumor komplett verschwunden, wird dies als Komplettremission bezeichnet (complete response (CR)). Hat sich das Tumolvolumen um 30% verringert, wird von Teilremission (partial response (PR)) gesprochen, hat sich das Volumen um 20% vermehrt oder sind weitere Läsionen aufgetreten, wird dies als Progressive Erkrankung (progressive disease (PD)) bezeichnet. Handelt es sich weder um eine PR noch PD, wird von einer stabilen Erkrankung gesprochen (stable disease (SD)).[60]

Ethikvotum

Die Ethikkommission hat der Verwendung anonymisierter Datensätze zur retrospektiven Datenanalyse des NUT-Karzinoms im Rahmen des STEP-Registers am 19.03.2021 zugestimmt (Projektnummer: 847/2019BO2).

Methoden der Auswertung

Bei der Auswertung der Daten handelt es sich um eine deskriptive Analyse von Kindern und Jugendlichen mit NUT-Karzinom.

Für Gesamtüberleben/Overall survival/OS wurde in dieser Studie die Zeit vom Zeitpunkt der ersten Diagnose der malignen Erkrankung bis zum Zeitpunkt des Todes berechnet. Ebenso wurde beim Ereignisfreien Überleben/EFS/Event-free-survival die Zeit von der Erstdiagnose der malignen Erkrankung bis zum ersten Zeitpunkt der Dokumentation des Ereignisses (Progress, Rezidiv, Zweitmalignom oder Tod) berechnet.

Für die Erstellung der Kaplan-Meyer-Kurven sowohl zum OS als auch zum EFS wurde SPSS verwendet.

7 Retrospektive Analyse von 11 Patienten mit NUT-Karzinom

Die Daten der folgenden Absätze wurden publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ (Flaadt et al., PBC 2023)

7.1 Demographische Daten

In das STEP-Register wurden insgesamt 11 Kinder und Jugendliche aufgenommen, die zwischen den Jahren 2011 und 2021 an einen NUT-Karzinom erkrankten.

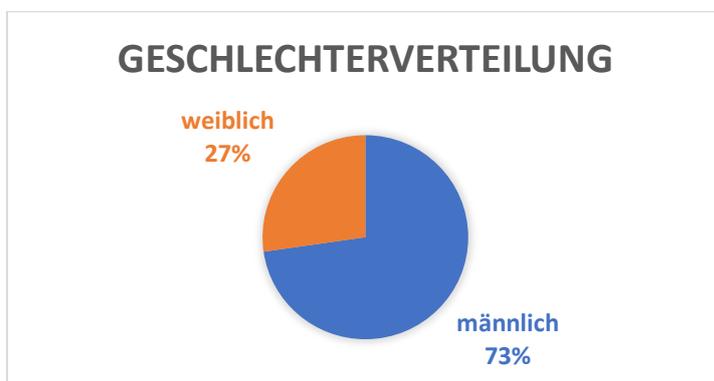


Abbildung 2 Geschlechterverteilung der an NUT-Karzinom erkrankten Kinder und Jugendlichen, die im STEP-Register aufgeführt sind

Abbildung 2 zeigt die Geschlechterverteilung der an NUT-Karzinom erkrankten Kinder und Jugendlichen. Drei der elf im STEP-Register aufgenommenen Patienten sind weiblich (27%), acht männlich (73%).

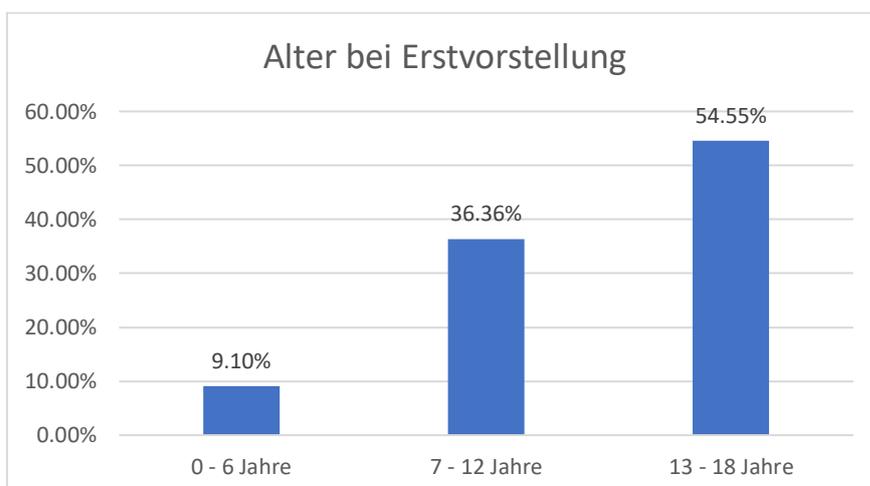


Abbildung 3 Altersverteilung bei Erstvorstellung der Kinder und Jugendlichen mit NUT-Karzinom, die in das STEP-Register mit aufgenommen sind

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung der Patienten der im STEP-Register aufgenommenen Kinder, unterteilt in drei verschiedene Altersgruppen. Voraussetzung für die Aufnahme in das STEP-Register war ein Alter bei Erstvorstellung zwischen 0 und 18 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patientinnen bei Diagnosestellung 13,2 Jahre alt. Der jüngste Patient war bei Diagnose 6,6 Jahre, der Älteste knapp 18 Jahre. Hierbei ist zu beachten, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung hier den Zeitpunkt meint, an welchem die Diagnose eines undifferenzierten Karzinoms gestellt wurde, nicht den Zeitpunkt der pathologisch gesicherten Diagnose eines NUT-Karzinoms.

9% der Kinder waren im Alter zwischen 0 und 6 Jahren bei Erstvorstellung, 36% zwischen 7 und 12 Jahre und 55% zwischen 13 und 18 Jahre.

7.2 Art und Dauer der Symptome

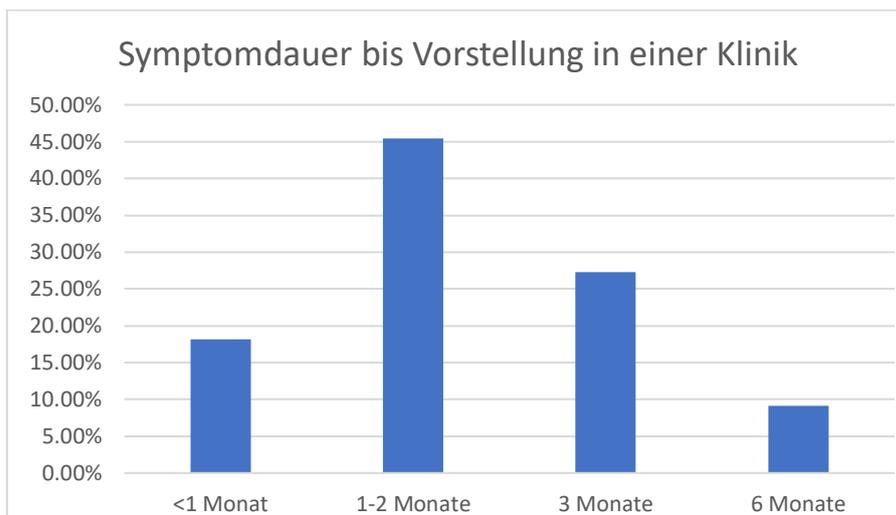


Abbildung 4 Dauer der Symptome, bis zum ersten Mal Vorstellung in einer Klinik

Abbildung 4 verdeutlicht die Dauer der Symptome, bis eine Klinik aufgesucht wurde. Bei 18% der Patienten wurde bereits im ersten Monat nach Auftreten der Symptome eine Klinik aufgesucht. 45% der Patienten wurden im zweiten Monat vorstellig, 27% im dritten. 9%, also einer der Patienten, suchten erst nach einem halben Jahr eine Klinik auf.

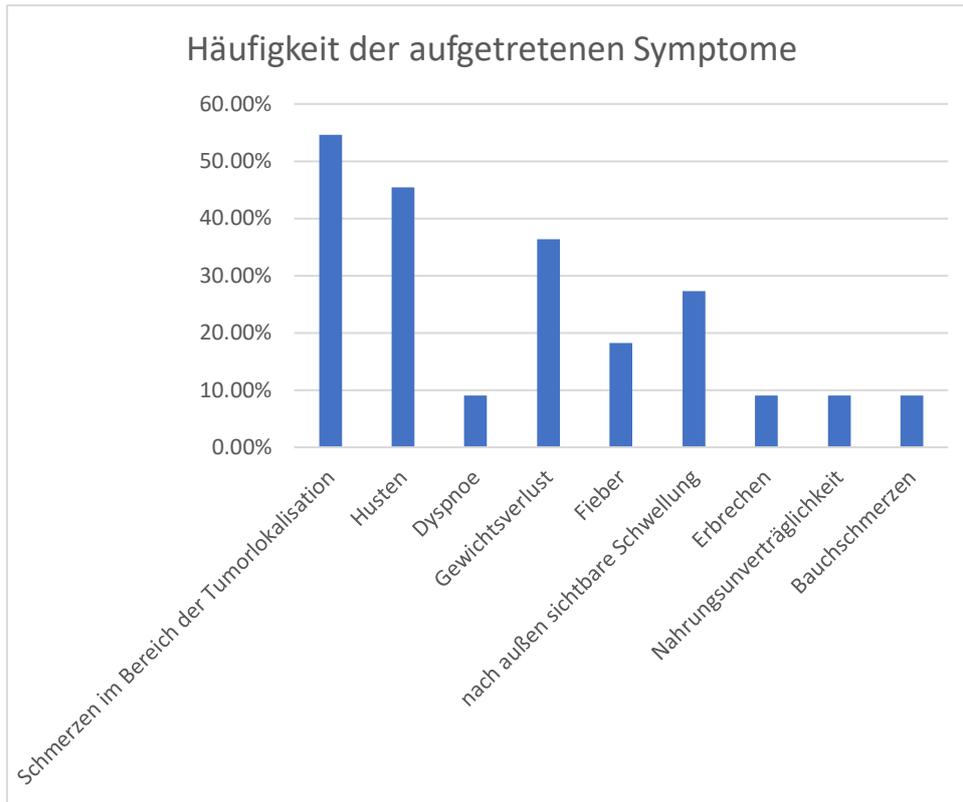


Abbildung 5 Häufigkeit der aufgetretenen Symptome (pro Patient sind mehrfache Symptome möglich)

In Abbildung 5 ist die Häufigkeit der jeweiligen Symptome bildlich dargestellt. Mit 55% ist das Symptom Schmerz im Bereich des Tumorgebiets das häufigst genannte Symptom. Am zweithäufigsten trat Husten auf (in 45% der Fälle), gefolgt von Gewichtsverlust mit 36% und einer nach außen hin sichtbaren Schwellung mit 27%. In zwei Fällen (18%) trat Fieber auf und in jeweils einem Fall (9%) äußerte sich der Tumor zu Beginn mit Dyspnoe, Erbrechen, Nahrungsmittelunverträglichkeit und Bauchschmerzen. Hierbei ist zu beachten, dass die Symptomart insbesondere auch von der Lokalisation des Tumors abhängig ist (vergleiche hierzu Tabelle 2).

Tabelle 2 Beschreibung des Ortes des Primärtumors, der Art der Symptome und Dauer von Symptombeginn bis zur Vorstellung in einer Klinik

Pat.-Nr.	Ort des Primarius	Art der Symptome	Dauer der Symptome vor Besuch eines Krankenhauses	Überlebenszeit
1	Lunge, Mediastinum	Schmerzen in der Schulter, Hüfte und Rücken, Kachexie	3 Monate	4 Monate
2	Lunge, Mediastinum	Gewichtsverlust, allgemeines Krankheitsgefühl, Nahrungsunverträglichkeit	6 Monate	10 Monate
3	Lungenhilus	Pneumonieartiger Husten und Schmerzen	14 Tage	4 Monate
4	Nasennebenhöhle	Schmerzen im Gesicht	8 Wochen	9 Monate
5	Lungenhilus	Thoraxschmerzen, Husten	6 Wochen	3 Monate
6	Intrathorakal	Thoraxschmerzen, Husten, Fieber, Gewichtsverlust	5 Wochen	4 Monate
7	Speicheldrüse (Glandula submandibularis)	Zervikale Schwellung, Fieber, Erbrechen, Bauchschmerzen	7 Tage	Zum Zeitpunkt der Erfassung 10 Jahre und 1 Monat
8	Zervikal und Mandibula	Kieferschwellung	1 Monat	4 Monate
9	Lungenhilus	Husten, Dyspnoe, Gewichtsverlust	1 Monat	7 Monate
10	Rechter Lungenhilus	Schmerzen im rechten Thoraxbereich und Flanke, Husten	3 Monate	8 Jahre und 11 Monate
11	Zervikale Lymphknoten	Zervikale Schwellung	3 Monate	Zum Zeitpunkt der Erfassung 2 Jahre und 6 Monate

Tabelle 2 bringt patientenbezogen den Ort des Primarius mit Art und Dauer der anfänglichen Symptome in Zusammenhang. Bei Tumoren, deren Ursprung in der Lunge und im Thoraxbereich zu finden war, waren insbesondere folgende Symptome vorherrschend: Husten, Schmerzen, vor allem im Thorax, teilweise Dyspnoe, Gewichtsverlust, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl. Tumoren, die zunächst im zervikalen Bereich auftraten, machten sich vor allem durch eine zervikale Schwellung bemerkbar. Auch hier traten Schmerzen im Bereich des Tumors auf. Auch der Tumor, der sich im Bereich der Nasennebenhöhle entwickelte, äußerte sich zunächst durch Schmerzen. Es lässt sich zeigen, dass bei unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust oder Schmerzen die Dauer bis zur Vorstellung in einer Klinik eher länger dauerte, wohingegen bei spezifischeren Symptomen wie sichtbaren Schwellungen (Bsp. Kieferschwellung) oder Verdacht auf Infektionen (Bsp. Pneumonie) die Vorstellung tendenziell schneller erfolgte. Auffällig ist, dass der Patient, der die längste Überlebenszeit aufweist, gleichzeitig die mit Abstand kürzeste Dauer der Erstvorstellung hatte. Die anderen beiden Langzeitüberlebenden stellten sich jedoch erst nach 3 Monaten vor.

7.3 Diagnosefindung



Abbildung 6 Darstellung, ob zunächst eine Fehldiagnose gestellt wurde oder nicht

Abbildung 6 zeigt, ob zunächst eine Fehldiagnose gestellt wurde oder nicht. Hierbei wird der Verdacht auf einen Tumor jeglicher Art als korrekte Diagnose gewertet. In insgesamt 5 Fällen (46%) wurde gleich zu Beginn an die Diagnose „Tumor“ gedacht, wobei nur bei 2 der 11 Patienten (18%) sehr schnell nach den Standard-Pathologischen Untersuchungen mit dem Ergebnis eines schlecht differenzierten Karzinoms an ein NUT-Karzinom gedacht wurde. Bei den restlichen 6 Patienten (54%) wurde zunächst eine andere Diagnose gestellt, bevor an das NUT-Karzinom bzw. überhaupt an einen Tumor gedacht wurde (vgl. hierzu auch Tabelle 3).

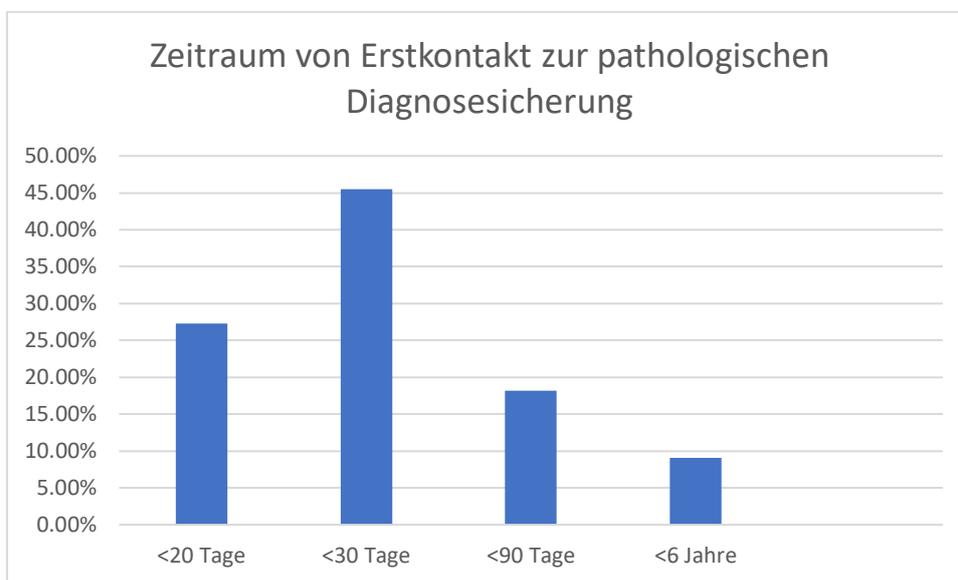


Abbildung 7 Zeitraum vom Erstkontakt in einer Klinik bis zur sicheren Diagnosestellung über die Pathologie

Abbildung 7 zeigt die Dauer vom Erstkontakt in einer Klinik, bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Diagnose pathologisch gesichert wurde. Die Dauer variiert von mindestens 15 Tagen bis zu maximal 6 Jahren. 27% wurden innerhalb der ersten zwanzig Tage diagnostiziert, die größte Gruppe mit 45% (5 Patienten) zwischen 20 und 30 Tagen. Zwei weitere Patienten (18%) wurden innerhalb der ersten 3 Monate diagnostiziert. Bei einer Patientin dauerte die Diagnosestellung 5 Jahre und 2 Monate.

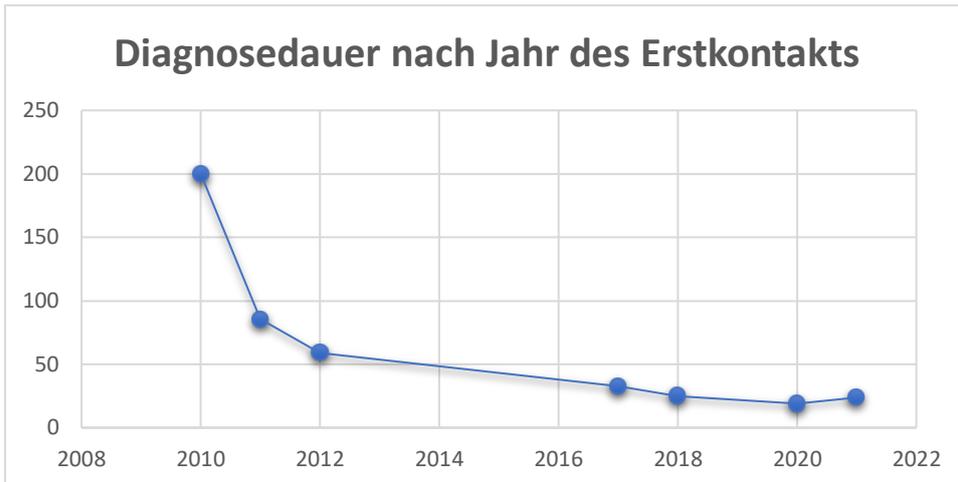


Abbildung 8 Darstellung der Entwicklung der Diagnosedauer im zeitlichen Verlauf von 2010 bis 2021 (Als Zeitpunkt wurde jeweils das Jahr des Symptombeginns beziehungsweise der Erstkontakts gewählt)

Auf Abbildung 8 ist die Dauer vom Erstkontakt bis zur pathologisch gesicherten Diagnose im Zeitverlauf dargestellt. Obwohl es sich um eine kleine Kohorte handelt, kann über den Zeitraum der elf Jahre eine Verbesserung in der Diagnosestellung beobachtet werden. Lag die Diagnosedauer bei der Patientin, die 2010 vorstellig wurde, bei etwas mehr als 5 Jahren, lag sie in den späteren Jahren in den meisten Fällen, wenn auch nicht immer unter, so doch nahe bei 20 Tagen.

7.4 Familienanamnese, paraneoplastische Syndrome, Entwicklungsverzögerungen

Bei keinem der Patienten traten paraneoplastische Syndrome auf. Vorerkrankungen wurden keine aufgeführt. Auch war keiner der Patienten von einem Syndrom betroffen. Entwicklungsverzögerungen wurden ebenfalls in keinem Fall geschildert, ebenso wie keiner der Patienten unter einer Autoimmunerkrankung litt oder einen Immundefekt vorwies. Die Familienanamnese war in den meisten Fällen unauffällig. Bei einem Patienten war der Onkel väterlicherseits an einem Pankreas-Karzinom verstorben, der Großvater sei mit 45 Jahren an einem Prostata-Karzinom erkrankt und die Großmutter sei unter 40 Jahren an zwei Tumoren erkrankt, die jedoch nicht näher beschrieben wurden. Die Großmutter eines weiteren Patienten erkrankte mit 55 Jahren an einem Mamma-Karzinom, bei einem dritten Patienten erkrankte sowohl die Großmutter an einem Ovarial-Karzinom als auch der Großvater an einem Bronchial-Karzinom. Die Familienanamnesen der restlichen 8 Kinder wiesen keine Vorgeschichte auf.

Tabelle 3 Diagnosedauer in Zusammenhang mit dem Ort des Primarius und dem Zeitpunkt der Erkrankung

Pat.-Nr.	Dauer vom ersten Kontakt in spezialisiertem Zentrum bis zur klinischen Diagnose „malignes Geschehen“ (Tage)	Dauer vom ersten Kontakt bis zur pathologischen Diagnose NC (Tage)	Fehldiagnose	Art der Fehldiagnose (bzw. im Falle des Verdachts auf einen Tumor Name des vermuteten Tumors)	Vorherige Behandlung bei Fehldiagnose	Jahr der (klinischen) Diagnose
1	0	28	nein	CUP	-	2017
2	0	25	nein	-	-	2018
3	16	52	ja	Pneumonie	Azithromycin; Cefuroxim	2017
4	8	18	ja	Sinusitis sphenoidalis	Resektion	2017
5	9	81	ja	Pneumonie	Cephalosporine, Makrolide, Zienam i.v.	2011
6	0	15	nein	Plattenepithelkarzinom	-	2020
7	14	90	ja	Lymphadenitis colli	Cefuroxim	2011
8	-6	8	ja	Infektion der Glandula sublingualis	Penicillin	2012
9	4	24	ja	Bronchiale Hyperreaktivität	Kortikoide, Kodein, Enoxaparin, Amoxiclav	2021
10	-5	2237 (5 Jahre und 2 Monate)	nein	Thymuskarzinom	-	2010
11	0	23	nein	-	-	2020

Tabelle 3 differenziert patientenabhängig die Dauer der Diagnosestellung in klinischen Verdacht und pathologische Sicherung und stellt die Art der Fehldiagnosen dar. Bei Tumoren, die im Bereich der Lunge oder im Thoraxbereich auftraten, wurde oftmals zunächst von einer Pneumonie oder einer bronchialen Hyperreaktivität ausgegangen. Tumore im Halsbereich wurden teilweise zunächst als Entzündung der Speicheldrüsen fehldiagnostiziert. Einige Tumoren wurden recht schnell als Karzinome erkannt, so finden sich die Diagnosen eines Cancers of unknown primary, eines undifferenzierten Plattenepithelkarzinoms, oder auch eines Thymuskarzinoms. Nur bei zwei der Patienten wurde als erstes an die Diagnose eines NUT-Karzinoms gedacht, bevor die Erkrankung anders diagnostiziert wurde. Dies war jedoch bereits in den späteren Jahren 2018 und 2020.

Um einen Hinweis auf die Entwicklung der Diagnosestellung im Verlauf der letzten Jahre zu geben, ist zusätzlich noch das Jahr aufgeführt, in dem die Diagnose schließlich pathologisch gesichert wurde.

Tabelle 4 Darstellung der Technik, mit der die Diagnose gestellt wurde; Art der Translokation, soweit vorhanden

Pat.-Nr.	Technik, mit der die Diagnose gestellt wurde	NUT-Antikörper	Art der Technik, mit der die Translokation bestimmt wurde	Art der Translokation
1	FISH	Zum Zeitpunkt der Diagnose nicht getestet	-	Nicht bekannt
2	Immunhistochemie	positiv	-	nicht bekannt
3	Immunhistochemie	positiv	-	nicht bekannt
4	Immunhistochemie	positiv	-	nicht bekannt
5	Immunhistochemie	positiv	FISH	BRD4-NUTM1
6	Immunhistochemie	positiv	-	nicht bekannt
7	FISH	positiv	FISH	BRD4-NUTM1
8	Immunhistochemie	positiv	FISH	BRD4-NUTM1
9	Immunhistochemie	positiv	Sequencing	BRD4-NUTM1
10	Sequencing	Zum Zeitpunkt der Diagnose nicht getestet	Sequencing	BRD3-NUTM1
11	Immunhistochemie	positiv	Sequencing	ZNF539-NUTM1

Tabelle 4 zeigt die Technik, mit der die Diagnose gestellt wurde. In den meisten Fällen wurde das NUT-Karzinom mithilfe des Antikörpers immunhistochemisch identifiziert.

Zwei Patienten wurden mithilfe von Fluorescens in situ hybridisation diagnostiziert, eine Patientin erst, als ein Sequencing durchgeführt wurde und die Translokation in der Sequenzierung festgestellt wurde. Leider wurde die Art der Translokationen in den seltensten Fällen bestimmt. Die vorhandenen sind jedoch der Vollständigkeit wegen mit aufgeführt.

7.5 TNM-Stadium: Größe, Nodalbefall und Metastasierung der Tumoren zu Beginn der Diagnose

Für NUT-Karzinome existiert bislang kein einheitliches Klassifikationssystem, weswegen hier die einzelnen Komponenten im Einzelnen aufgeführt werden. In den Dokumentationen werden die Tumoren, deren Primarius in der Lunge haben, oftmals von den zuständigen Pathologen nach der gängigen Klassifikation von Lungentumoren eingeteilt. Da in der hier untersuchten Kohorte der Kinder und Jugendlichen aus dem STEP jedoch auch andere Erstlokalisationen als die Lunge vorkommen, soll hier der besseren Vergleichbarkeit wegen auf Größe, Nodalbefall und Metastasierung der Tumoren im Einzelnen eingegangen werden.

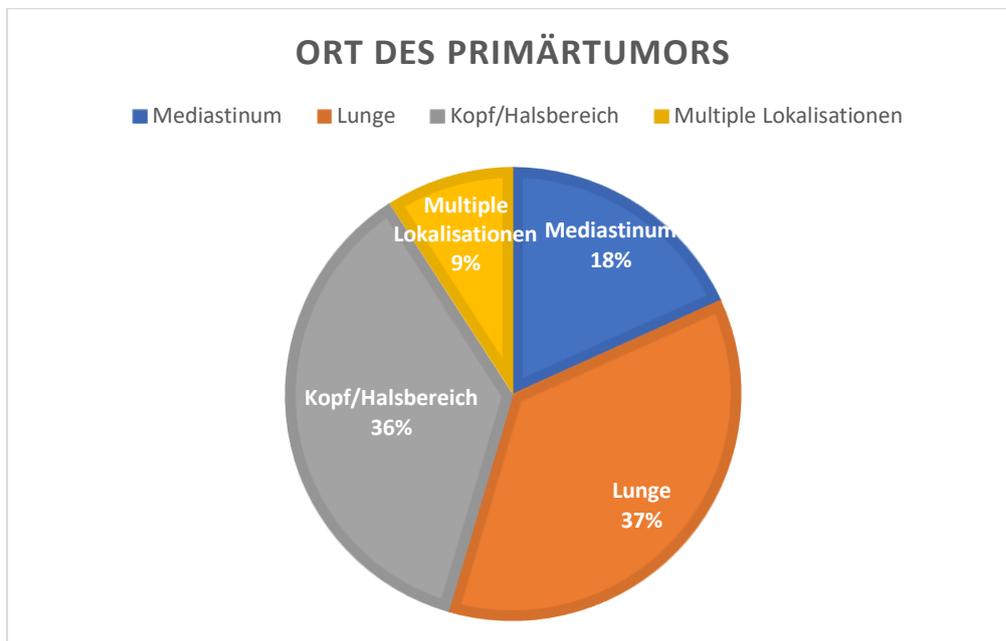


Abbildung 9 Darstellung des Ortes des Primarius, in verschiedene Bereiche gegliedert

Wie in Abbildung 9 visuell dargestellt, war die häufigste Lokalisation des Primärtumors der Kinder und Jugendlichen, die im STEP-Register mit NUT-Karzinom gemeldet sind, im Thoraxbereich, mit 37% in der Lunge und mit 18% im Mediastinum. 36% der

Tumoren fanden ihren Ursprung im Kopf/Halsbereich. Bei einem Patienten (9%) zeigten sich von Beginn an multiple Lokalisationen, bei denen im Nachhinein nicht zu klären ist, was als Primärtumor und was als Metastasen zu werten ist.

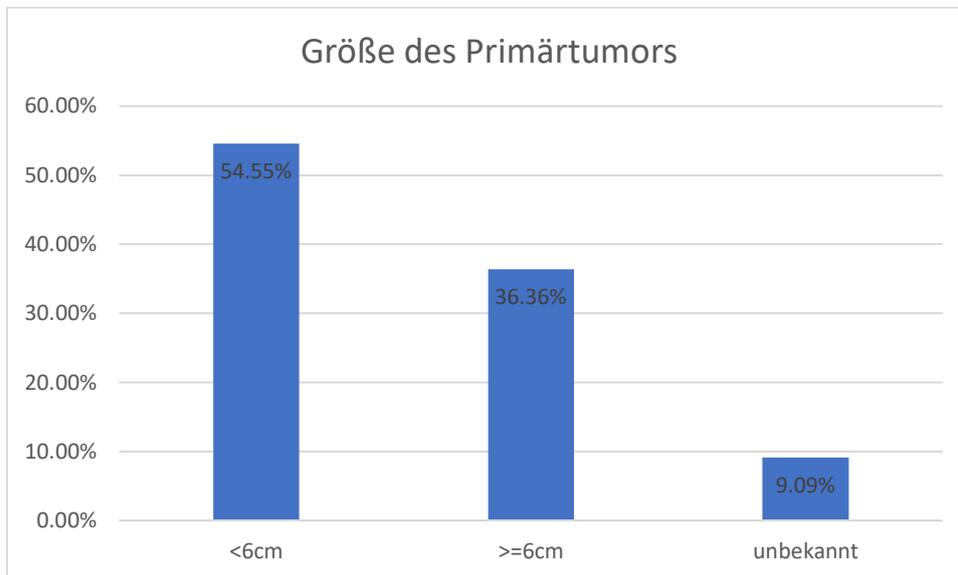


Abbildung 10 Darstellung der Größe des Primärtumors in den Kategorien <6cm und >=6cm

Da dies in verschiedenen Klassifikationen so gehandhabt wird, wird auch hier die Größe des Primärtumors in kleiner 6 cm und größer 6 cm unterteilt. 55% der Tumoren waren bei Erstdiagnose kleiner als 6 cm, 36% der Tumoren waren bei Diagnose 6 cm oder größer. Bei einem Patienten ist die Größe des Tumors bei Erstdiagnose nicht bekannt.

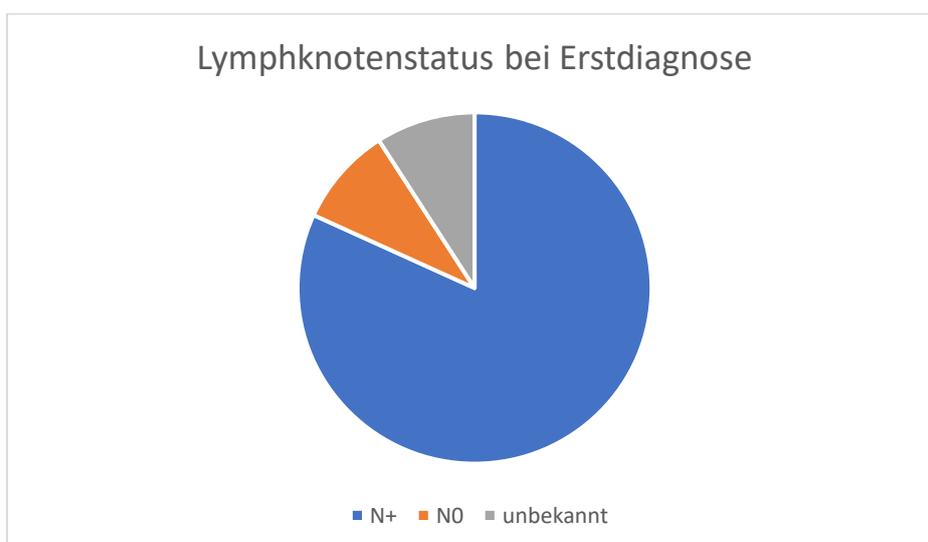


Abbildung 11 Graphik zur Verdeutlichung, ob bereits bei Erstdiagnose Lymphknoten von Tumor befallen waren oder nicht

Wie in Abbildung 11 deutlich wird, war bei Erstdiagnose bereits ein Großteil der Lymphknoten befallen. Bei 9 der 11 Tumoren (82%) wurden bereits bei Erstdiagnose befallene Lymphknoten entdeckt. Nur bei einem Patienten war zu Beginn noch kein Lymphknoten befallen.

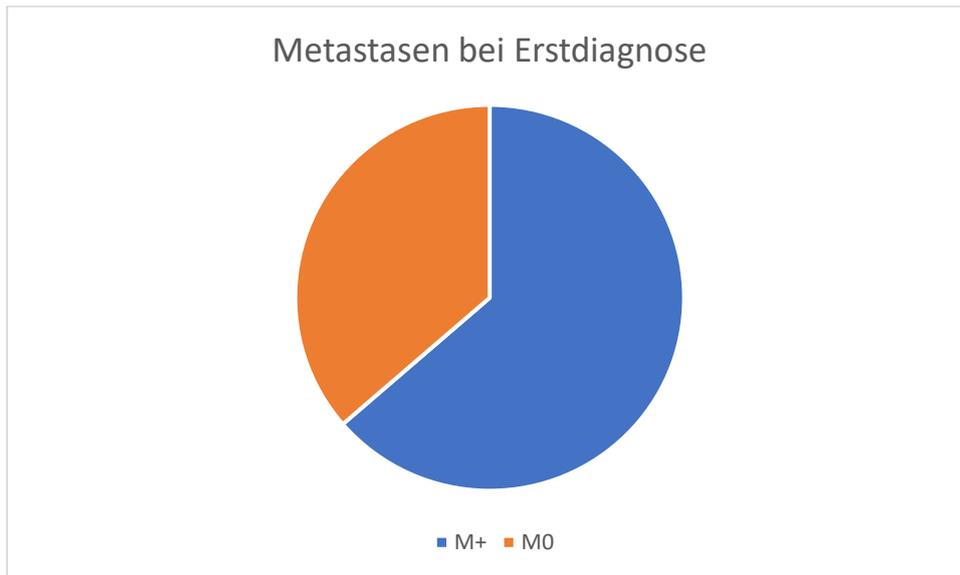


Abbildung 12 Graphik zur Verdeutlichung, ob bereits bei Erstdiagnose Metastasen gebildet waren oder nicht

Auch waren bei den meisten Tumoren bei Erstdiagnose schon Metastasen zu finden. Bei 64% (bei 7 Patienten) waren zu Beginn der Diagnose Metastasen entdeckt worden, wohingegen der Tumor nur bei 36% (4 Patienten) noch nicht außerhalb der regionalen Lymphknoten gestreut hatte. (s. Abbildung 12)

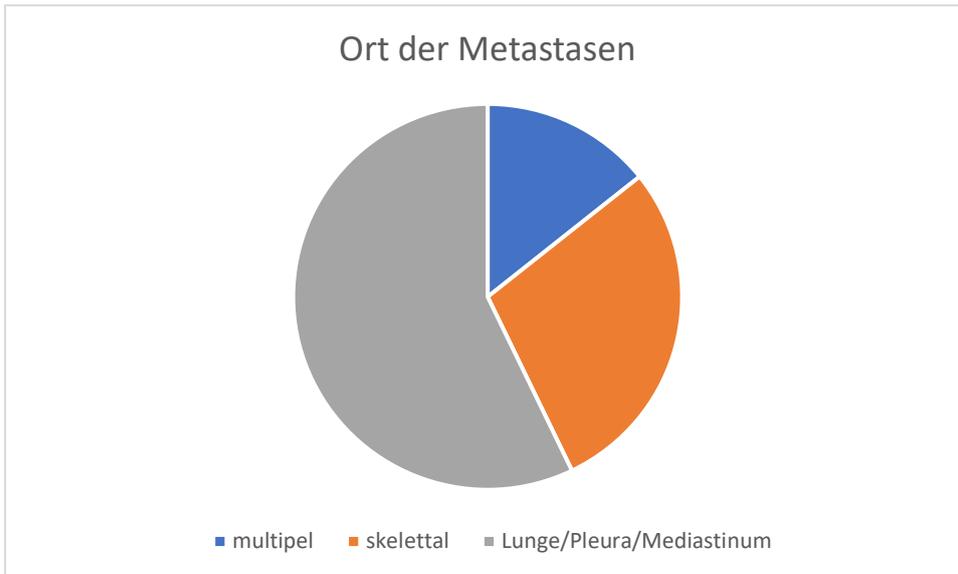


Abbildung 13 Darstellung des Ortes der Metastasen (es sind nur Tumoren miteingeschlossen, die bei Erstdiagnose M+ waren)

Unter den Metastasen, die bereits zu Beginn der Diagnose gebildet wurden, fanden sich mit 57% (4 der 7 metastasierten Tumore) die meisten innerhalb der Lunge, der Pleura und dem Mediastinum, wie in Abbildung 13 dargestellt ist. 14% (2 der metastasierten Tumore) hatten skelettale Metastasen gebildet. Hier waren vor allem die Wirbelsäule beteiligt, jedoch auch Extremitäten. Einer der Tumoren (14,29% aller metastasierter Tumoren der STEP-Kohorte) hatte bereits multiple Metastasen gebildet, bei denen unter anderem auch skelettale Komponenten betroffen waren, aber auch das Abdomen und die Iris.

Tabelle 5 TNM-Stadium beziehungsweise Ort des Primarius, Lymphknotenbefall und Ort der Lymphknoten, Metastasenbefall und Ort der Metastasen in Abhängigkeit zueinander

Pat-Nr.	Ort des Primarius	Seite	Maximalgröße (cm)	N+	Regionaler Lymphknotenbefall	M+	Ort der Metastasierung	Überlebenszeit
1	Multiple; Primärlokalisierung unklar	rechts	7,7	ja	mediastinal	ja	Lunge, Mediastinum, Wirbelsäule, Abdomen, zerebral, linke Skapula, rechte Skapula Akromionrechtes Os sacrum, Os ilium, Iris,	4 Monate
2	Lunge. Mediastinum	rechts	5,4	ja	mediastinal	ja	skelettal	10 Monate
3	Lungenhilus	rechts	3,4	ja		ja	Lunge bilateral	4 Monate
4	Nasennebenhöhle	rechts	3,5	ja	Jugulär	ja	Prävertebral, Wirbelkörper, und Knochenmark HWK3li, BWK3li, BWK3li, Femur links proximal, Os ilium rechts, LWK3 li	9 Monate
5	Lungenhilus	rechts	6	ja	mediastinal	nein	-	3 Monate
6	Intrathorakal	rechts	Keine Angabe	ja	mediastinal	nein	-	4 Monate
7	Speicheldrüse (Glandula submandibularis)	rechts	5	ja	Zervikal, supraclaviculäre, mediastinal	nein	-	Zum Zeitpunkt der Erfassung 10 Jahre und 1 Monat
8	Zervikal und Mandibula	rechts	11	ja	zervikal	ja	multipel Lunge unilateral	4 Monate
9	Lungenhilus	rechts	11,5	nein	-	ja	multiple Lunge unilateral. Knochenmark	7 Monate
10	Lungenhilus	rechts	7	Nicht detektiert	?	ja	Dorsale Pleura, Mediastinum	8 Jahre und 11 Monate
11	2 Zervikale Lymphknoten	links	2,5	ja	zervikal	Keine Angabe zu Beginn der Diagnose, später ja	Humerus, Femur	Zum Zeitpunkt der Erfassung 2 Jahre und 6 Monate

7.6 Tumormarker

Tabelle 6 Werte der Tumormarker bei den einzelnen Patienten

Tabelle 6 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)

Pat-Nr.	β -HCG in U/l	AFP in ng/ml	NSE in ng/ml	LDH in U/l	CEA in ng/ml
1	<0,6	8	-	1334	-
2	-	-	-	208	-
3	<2,0	109	22,4	-	5,2
4	-	-	12,5	241	-
5	Normbereich	22	60	612,6	-
6	-	-	-	1772	-
7	-	-	11	362	1,3
8	0,4	6	-	660	-
9	-	-	-	264	-
10	Normbereich	-	12,58	101	Normbereich
11	-	-	-	-	1,08

Tabelle 6 zeigt die Werte der Tumormarker der einzelnen Patienten, falls vorhanden. Die Bestimmung der Tumormarker dient hier vor allem zur Abgrenzung zu anderen Karzinomen beziehungsweise zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen.

Das β -HCG war bei allen der 5 auf diesen Marker untersuchten Patienten im Normbereich. Das AFP, das als Hinweis auf Keimzelltumore dient, war bei 3 Patienten im Normbereich, nur Patient 3 zeigte einen erhöhten AFP-Wert. Die Neuronenspezifische Enolase, ein Marker für das kleinzellige Bronchialkarzinom und neuroendokrine Tumore, variierte zwischen 11 und 60 ng/ml, war also auch in allen untersuchten Fällen unauffällig. Auch das CEA, ein Marker für das kolorektale Karzinom und medulläre Schilddrüsenkarzinom, wurde in einigen Fällen untersucht, was jedoch auch in allen 4 der auf diesen Marker untersuchten Tumore unauffällig war. LDH, ein allgemeiner Marker für Hämolyse und unspezifischer Tumormarker, war in allen Fällen erhöht. Die Werte variieren von mindestens 101 U/l bis 1772 U/l.

Die unspezifische Konstellation der Tumormarker können ein weiterer Grund dafür sein, dass bei der Diagnose von undifferenzierten Tumoren oftmals erst im Verlauf an ein NUT-Karzinom gedacht wird.

7.7 Histopathologie

Tabelle 7 Histopathologische Marker der einzelnen Tumoren

Tabelle 7 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)

Pat-Nr.	Pan-Zytokeratin/AE1/AE3	CK7	CD3	CD20	P63	TTF1	Synaptophysin	CD56	CD30	CD34	EMA	INI1	KI67
1	Pos	Pos	Wenig	Vereinzelt	-	-	-	-	-	-	-	Erhalten	35%
2	Wenig	pos	-	-	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	wenig	-	>30%
3	Pos	Mäßig	-	-	-	Neg	-	Neg	-	Neg	-	-	-
4	Pos	-	-	Neg	Pos	-	Neg	Pos	-	-	-	Erhalten	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	Schwach	Neg	Neg	-	Neg	Neg	Neg	Neg	-	Pos	-	>80%
7	Pos	-	teilweise	Teilweise	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Erhalten	50%
8	Neg	Vereinzelt	Neg	Neg	Pos	Neg	Flau	Neg	Neg	Neg	-	Erhalten	-
9	Pos	Neg	Pos in begleitenden Lymphozyten	Pos in Lymphos	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	-	-	>90%
10	Pos	Teilweise	-	Neg	-	Neg	Neg	Neg	-	Neg	-	-	70-80%
11	Pos	Pos	-	-	Pos	Neg	-	-	-	Neg	Pos	Erhalten	-

In Tabelle 7 ist eine Auswahl der wichtigsten und häufig beschriebenen histopathologischen Marker der Tumore der einzelnen Patienten aufgeführt. Das Färbeverhalten der einzelnen Tumoren gleicht sich bis auf wenige Ausnahmen, wobei leider bei vielen Patienten keine genauen Angaben vorhanden sind.

Histopathologisch weisen NUT-Karzinome typischerweise keine Positivität für Lymphom-, Sarkom- oder Melanommarker auf.[47] Es findet sich bis auf wenige Ausnahmen Positivität für Panzytokeratin beziehungsweise AE1/AE3, der viele Zytokeratine enthält. Auch Zytokeratin 7, der vor allem ein Marker für Adenokarzinome darstellt, ist in den meisten Fällen positiv. CD3 und CD20, der häufigste T- und häufigste B-Zellmarker, sind in den meisten Fällen negativ und nur in den begleitenden Lymphknoten vereinzelt positiv angefärbt. TTF1, ein Marker für Adenokarzinome der Lunge, neuroendokrine Tumoren der Lunge und Schilddrüsenkarzinome, ist in allen Fällen, in denen das Material auf TTF1 untersucht wurde, negativ. Da NUT-Karzinome häufig ähnlich lokalisiert sind, wie jene Tumoren, kann dieser Marker auch zur Abgrenzung gegen diese Tumoren herangezogen werden. Im Gegensatz dazu sind alle Proben, die auf p63 (Marker für Plattenepithel, Basal- und Urothelzellen) hin untersucht wurden, positiv. Synaptophysin, ein Marker für neuroendokrine Differenzierung, ist in allen Fällen negativ. Ebenso wurden CD56, ein Marker für NK-Zellen und teilweise Plasmazelltumoren, CD30, ein Marker für Hodgkin-Lymphom und andere Lymphome, und CD34, ein Marker für mesenchymale Proliferation, wie sie in manchen Sarkomen vorhanden ist, allesamt nicht exprimiert, was auch zur Unterscheidung zu den genannten Tumoren beitragen kann. In 4 Fällen ist EMA positiv, der in vielen Epithelien, aber auch manchen Lymphomen positiv sein kann. Auch INI1, der im Ewing-Sarkom positiv ist, ist in den untersuchten Fällen erhalten, was die Verwandtschaft zum Ewing-Sarkom aufzeigt und erklärt, wieso bei der Behandlung und Klassifizierung des NUT-Karzinoms häufig am Ewing-Sarkom orientiert wird. Der KI67-Index variiert zwischen über 30% und über 90%, ist in den meisten Fällen jedoch über 50%, was für schnelle Proliferation und das aggressive Wachstum spricht.

7.8 Therapie

7.8.1 Therapie in der Übersicht

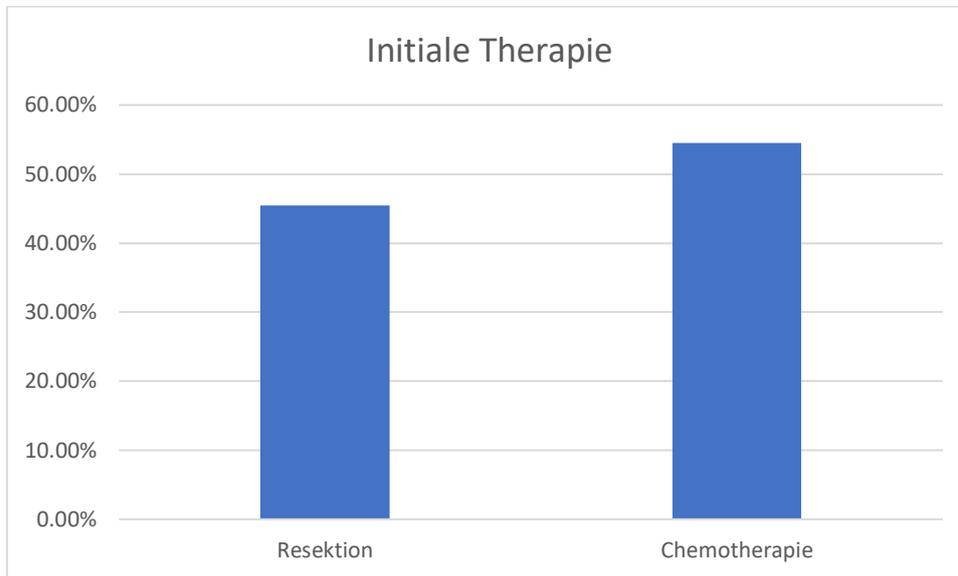


Abbildung 14 Darstellung der Erstbehandlung des Tumors

In Abbildung 14 ist bildlich dargestellt, auf welche Weise die Therapie begonnen wurde. Bei 5 der 11 Patienten wurde zunächst eine Resektion veranlasst, bei 6 der 11 Patienten wurde zunächst systemisch mit einer Chemotherapie begonnen.

Tabelle 8 Darstellung der einzelnen Therapien und ihrer Auswirkungen auf die einzelnen Tumoren

Pat-Nr.	Beginn der Therapie	Operation	Chemotherapie	Bestrahlung	Überlebenszeit
1	Resektion	Makroskopische Residuen	Progress	Progress	4 Monate
2	Chemotherapie	Nur Biopsie	Teilremission, dann Progress	Progress	10 Monate
3	Chemotherapie	Nur Biopsie	Progress	Keine Angabe	4 Monate
4	Resektion	Makroskopische Residuen	Zunächst Komplettremission, dann Rückfall nach 5 Monaten (im 3. Zyklus)	Keine Angabe	9 Monate
5	Chemotherapie	Nur Biopsie	Progress	Teilremission, dann Progress	3 Monate
6	Chemotherapie	Nur Biopsie	Progress (zwischen durch Remission im zweiten Zyklus)	-	4 Monate
7	Resektion	R0-Resektion	Erhalt der Komplettremission	Erhalt der Komplettremission	Zum Zeitpunkt der Erfassung 10 Jahre und 1 Monat
8	Resektion	Makroskopische Residuen	Progress	Progress	4 Monate
9	Chemotherapie	Nur Biopsie	Progress	Progress	7 Monate
10	Chemotherapie	Makroskopische Residuen	Teilremission, dann Progress	Teilremission, dann Progress	8 Jahre und 11 Monate
11	Resektion	Makroskopische Residuen	Komplettremission, dann metastatischer Rückfall	Komplettremission, dann metastatischer Rückfall	Zum Zeitpunkt der Erfassung 2 Jahre und 6 Monate

Tabelle 8 zeigt patientenbezogen die initiale Therapie, Art der Operation und Ansprechen der Radio- und Chemotherapie patientenbezogen. (Informationen zum Verlauf der Operation s. Abbildung 15 und Tabelle 9, Details zur Chemotherapie s. Abbildung 16 und Tabelle 10, Details zur Radiotherapie s. Abbildung 17 und Tabelle 11.)

7.8.2 Operative Eingriffe

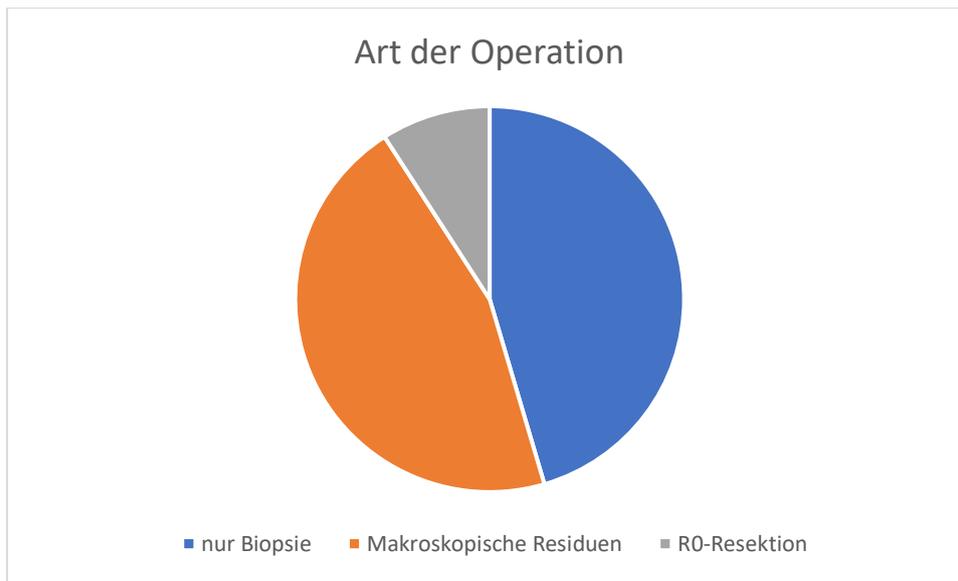


Abbildung 15 Darstellung der Art der Erstoperation

In Abbildung 15 ist die Art des ersten operativen Eingriffs dargestellt. In 45 % der Fälle wurde zu Beginn nur eine Biopsie durchgeführt, die nur in einem Fall noch durch eine Resektion im Laufe der systemischen Therapie ergänzt wurde. In weiteren 55% wurde eine Resektion durchgeführt. Bei 45% aller Fälle blieben hierbei makroskopische Residuen zurück, in einem Fall wurde die Erstresektion noch einmal um eine Reexzision ergänzt, die jedoch auch makroskopische Residuen zurückließ. Nur in 9% (bei einem Patienten) führte die Operation zu einer R0-Resektion und kompletten Tumorfreiheit.

Tabelle 9 Art der Operation in Bezug auf die einzelnen Tumoren

Pat-Nr.	Biopsie	Resektion	Reexzision	Lymphknotenbiopsie	Metastasenoperation
1	-	Makroskopische Residuen	-	-	-
2	Offene Biopsie	- (Tumor inoperabel)	-	-	-
3	Feinnadelaspiration	-	-	-	-
4	-	Makroskopische Residuen	ja	-	-
5	Thorakoskopische Biopsie	-	-	-	-
6	Biopsie	-	-	-	-
7	Biopsie	Tumor makroskopisch und mikroskopisch komplett reseziert	-	Ja, mit anschließender Komplettresektion	-
8	Biopsie	Makroskopische Residuen	Ja, makroskopische Residuen	Ja, mit anschließender Komplettresektion	Ja
9	Feinnadelsaspiration	-	-	Ja, ohne anschließende Komplettresektion	-
10	CT-gesteuerte Biopsie	Makroskopische Residuen	-	Teilweise Lymphknotenresektion	Unvollständige Mitresektion der pleuralen Metastasen
11	CT-gesteuerte Biopsie	Makroskopische Residuen	-	Ja, ohne anschließende Komplettresektion	-

Tabelle 9 zeigt abermals die verschiedenen Operationsverfahren. Auch ist in Tabelle 9 dargestellt, inwieweit befallene Lymphknoten und Metastasen chirurgisch behandelt wurden. In zwei Fällen wurden die befallenen Lymphknoten biopsiert und anschließend komplett reseziert, in weiteren zwei Fällen wurden die befallenen Lymphknoten nur biopsiert und in einem Fall die Lymphknoten ohne Biopsie teilweise reseziert. Es fand sich nur in einem Fall eine Metastasenresektion, in einem weiteren Fall wurden die pleuralen Metastasen teilweise mitreseziert.

7.8.3 Art der Chemotherapie (inklusive systemische Therapie) und Ansprechen auf die Therapie

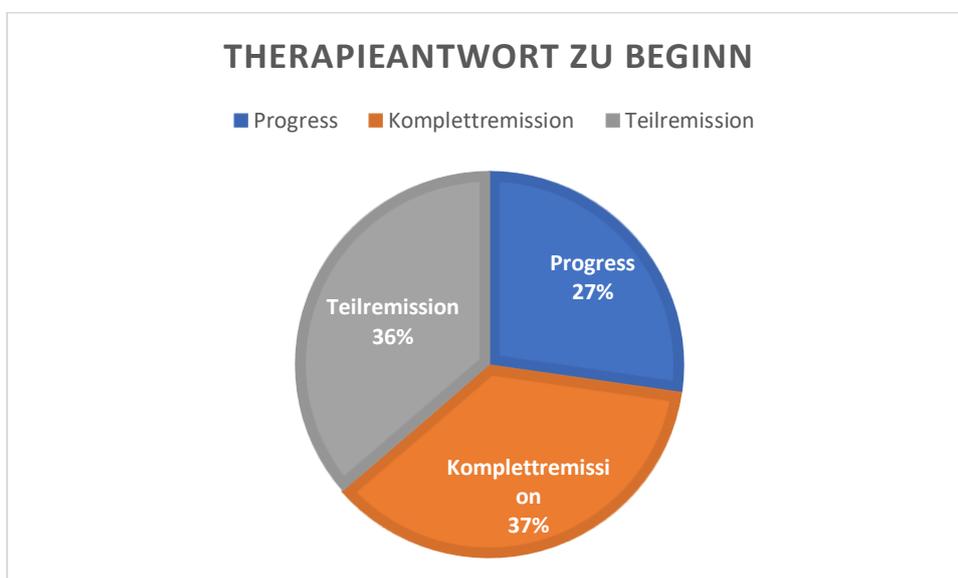


Abbildung 16 Reaktion des Tumors, die zunächst auf die Behandlung mit Chemotherapie erfolgte

Abbildung 16 verdeutlicht das Erstansprechen auf die systemische Chemotherapie. Das Ansprechen wurde mittels Bildgebung festgestellt und wie folgt definiert: war ein Größenzuwachs zu verzeichnen gewesen, handelt es sich um einen Progress, war der Tumor im Vergleich zu vor Beginn der Chemotherapie kleiner geworden, jedoch noch vorhanden, handelt es sich um eine Teilremission. Bei Tumoren, die zum Zeitpunkt der Kontrolle ganz verschwunden sind, handelt es sich um eine Komplettremission. In 27% der Fälle (3 Patienten) kam es nie zu einem Ansprechen der Chemotherapie, der Tumorprogress konnte zu keinem Zeitpunkt durch eine systemische Therapie aufgehalten werden. In 37% der Fälle (4 Patienten) kam es zu Beginn zu einem Ansprechen und sogar zu einer Komplettremission, in weiteren 36% (4 Patienten) kam es zwar zu einem Ansprechen, aber nur zu einer teilweisen Remission.

Tabelle 10 Genaue Darstellung der verschiedenen Chemotherapieschemata (bzw. systemischer Therapie), anschließende Bestrahlung und Antwort des Tumors auf die Therapie

Tabelle 10 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)

Pat-Nr.	Zyklusanzahl	Schema	Substanzen	Darauffolgende Bestrahlung	Verlauf
1	1		Carboplatin; Etoposid, Cyclophosphamid	-	Progress
	3	SSG IX Protokoll; VAI/PAI	Ifosfamid, Adriamycin, Vincristin/Cisplatin	30 Gy	Progress
2	4	VAI/PAI	Vincristin/Cisplatin, Adriamycin, Ifosfamid	-	Zunächst Teilremission, dann Progress
		Einzelheilversuch	BET-Inhibitor	-	Progress
	2	Orientiert am Bronchial-Ca-Protokoll bei Erwachsenen	Carboplatin, Paclitaxel, Etoposid	ja	Progress
3	1	Einzelheilversuch	BET-Inhibitor	-	Progress
	1	Orientiert am Bronchial-Ca-Protokoll bei Erwachsenen	Carboplatin, Paclitaxel, Etoposid	-	Progress
	2	VIDE	Doxorubicin, Vincristin, Ifosfamid, Pegfilgastri	palliativ	Progress
4	8	SSG IX Protokoll; VAI/PAI	Vincristin/Cisplatin, Adriamycin, Ifosfamid	ja, ab dem 5. Zyklus (deshalb ohne Adriamycin)	Komplettremission, Rückfall nach 5 Monaten im 3. Zyklus
5	1	-	Cyclophosphamid, Dexamethason	-	Progress
	2	PEI	Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin	Ja, nach dem 2. Zyklus, 3Gy bis Gesamtdosis 21 Gy	Progress
6	1	Bei Verdacht auf klzellBronchial-Ca/Keimzelltumor	Cisplatin, Etoposid	-	Progress
	4	EWING2008, VIDE	Vincristin, Etoposid, Doxorubicin, Ifosfamid bzw. Cyclophosphamid	-	Zunächst stabil, nach 2. Block teilweise Remission, danach Progress
7	9	SSG IX Protokoll; VAI/PAI	Ifosfamid, Adriamycin, Vincristin/Cisplatin	Ja, 30 Gy bis 54 Gy	Komplettremission nach vorheriger R0-Resektion
8	4	CED	Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin	Ja, im zweiten Zyklus mit 66,6Gy	Zunächst Teilremission, nach dem 2.Block Progress
9	9	EWING 2012, IE+C	Etoposid, Ifosfamid, (Cisplatin) im Wechsel mit Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid	-	Zunächst Teilremission nach dem 3. Und 5. Zyklus, dann Progress
	1		Cisplatin, Gemcitabin	palliativ	Progress
10	8	PAC	Doxorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamid	-	Zunächst Teilremission, dann Progress
	6		Gemcitabin, Carboplatin	Ja, zunächst mit Gesamtdosis von 40 Gy, zwei Monate später mit Gesamtdosis von 59 Gy	Zunächst Teilremission, dann Progress
	10		Gemcitabin, Capecitabin, Sandostatin	-	Zunächst Teilremission, dann Progress

	9	Einzelheilversuch	Octreotid ¹ , Pembrolizumab, Alisertib ² , Vorinostat ³ , Navitoclax, BETi ⁴	-	Progress
11	12	SSG IX Protokoll; VAI/PAI	Ifosfamid, Adriamycin, Vincristin/Cisplatin	Ja, innerhalb des 2. Zyklus, 50,4 Gy	Zunächst Komplettremission, nach Beendigung der Chemotherapie Rückfall (Auftreten von Metastasen an andere Stelle)
		Einzelheilversuch	Pembrolizumab		Progress
		Einzelheilversuch	Pembrolizumab, Imlygic ⁵ , Carboplatinum, Etoposid		Teilremission

Tabelle 10 zeigt die genaue Behandlungsfolge systemischen Therapien der einzelnen Patienten. Es wird deutlich, dass bisher kein einheitliches Therapieschema angewendet und die Chemotherapie sehr individuell gehandhabt wurde. Auch die 2023 herausgegebenen Empfehlungen der EXPeRT finden keinen eindeutigen Konsens zur Chemotherapie, beschreiben jedoch, dass sich häufig an den Protokollen zur Behandlung von Sarkomen orientiert wird (wie auch hier der Fall). [15] Laut den Empfehlungen soll die Chemotherapie als first-line treatment bzw. neoadjuvante Therapie bei nicht resektablen oder bereits metastasierten Tumoren angewandt werden.[15]

Am häufigsten wurde bei den hier untersuchten Patienten das SSG IX Protokoll angewandt, das bei der Behandlung von Ewing-Sarkomen zum Einsatz kommt. Das Behandlungsschema beinhaltet Ifosfamid, Adriamycin und Vincristin beziehungsweise Cisplatin im Wechsel (VAI/PAI). Ein weiteres Schema, an dem sich häufig orientiert wurde, ist das Ewing 2008-Protokoll mit Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Pegfilgastrim (VIDE). Eine weitere Orientierung bot den behandelnden Ärzten das Bronchial-Karzinom-Protokoll bei Erwachsenen mit Carboplatin, Paclitaxel und Etoposid. Letztendlich führte jede Behandlungsstrategie in einen Progress. Auffällig ist jedoch, dass es bei Patienten, die nach dem SSG IX-Protokoll mit VAI/PAI behandelt wurden, in fast allen Fällen zunächst sogar zu einer Komplettremission kam, bevor es, außer im Falle der darauffolgenden R0-Resektion, nach einigen Monaten zu einem Progress kam.

¹ Die Behandlung mit Octreotid erfolgte vor der pathologischen Diagnosesicherung auf NUT-Karzinom

² Alisertinib ist ein Aurora-a-Kinase-Inhibitor

³ Vorinostat ist ein HDAC-Inhibitor

⁴ Patient 10 erhielt 2 BETis: ein first generation BETi und später ein second Generation BETi (BI89499) als compassionate use

⁵ onkolytisches Herpes simplex Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC, Imlygic®)

Tabelle 10 ist außerdem zu entnehmen, wann innerhalb der Chemotherapie eine Bestrahlung erfolgte. In 8 der 11 Fälle wurde innerhalb der Chemotherapie zusätzlich eine Radiotherapie in kurativer Absicht durchgeführt.

Selten kam es während der Chemotherapie zu folgenden Nebenwirkungen: Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Fieber. Da dies jedoch nicht einheitlich dokumentiert wurde und die Komplikationen sich zudem nicht auffallend von Chemotherapie-Nebenwirkungen anderer Tumoren unterscheiden, soll auf eine genaue Beschreibung und Zuordnung in diesem Fall verzichtet werden.

Neben der Chemotherapie wurden weitere systemische Therapien in Form von Einzelheilversuchen angewandt: Zwei der Patienten erhielten BET-Inhibitoren. Patientin 10 erhielt verschiedene Generationen BET-Inhibitoren verabreicht und zusätzlich Einzelheilversuche mit einem HDAC-Inhibitor und einem Aurora-a-Kinase-Inhibitor durchgeführt. Die Patientinnen 10 und 11 erhielten Pembrolizumab als Immuntherapie. Patientin 11 erhielt in einem Einzelheilversuch Imlygic, ein onkolytisches Herpes simplex Virus.

7.8.4 Radiotherapie

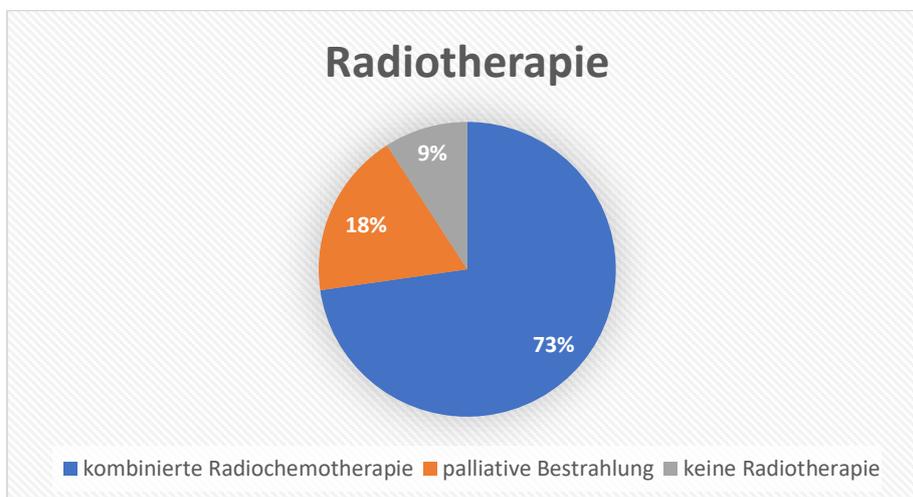


Abbildung 17 Darstellung der Art der Bestrahlung

Abbildung 17 zeigt die Art der Radiotherapie. In 73% der Fälle (8 Patienten) wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. 2 der Patienten wurden nicht kurativ, sondern palliativ zur Schmerzbehandlung bestrahlt. In 9% der Fälle (1 Patient) fand keine Radiotherapie statt. Nebenwirkungen traten nur in den zwei Fällen als Schmerzen im Bestrahlungsgebiet oder Mukositis/Dermatitis auf.

Tabelle 11 Genaue Darstellung der Bestrahlungstherapien, Dosis, Ort der Bestrahlung und Antwort des Tumors auf die jeweilige Bestrahlung

Pat-Nr.	Zeitpunkt der Radiatio	Dosis (Gy)	Bestrahlungsfeld	Verlauf
1	- 4 Wochen nach 2. Zyklus - Nach dem 3. Zyklus - Nach dem 4. Zyklus - Nach dem 4. Zyklus	30 30 20 12	ZNS, Auge, Skapula, Sakrum BWK 6-11 Schulter und Hüfte Unteres Mediastinum	Progress
2	- im 2. Zyklus	Keine Angabe	Lunge, Mediastinum	Progress
3	- Palliative Schmerzradiatio	Keine Angabe	Tumorgebiet	Keine Angabe
4	- Nach dem 2. Zyklus	45; Boost auf 54	Nasennebenhöhle	Keine Angabe
5	- Nach dem 1. Zyklus	24 Danach 21	Hemithorax rechts und Mediastinum	Zunächst deutliche Besserung, danach Progress
6	- keine Radiotherapie	-	-	-
7	- Nach dem 3. Zyklus	30; Boost auf 54	Zungenrund, Mundboden, Halsgefäßscheide rechts	Stabil (nach R0-Resektion)
8	- Im 2. Zyklus	66,6	Epi- und Oropharynx mit Lymphgefäßen	Progress
9	- palliative Radiatio mit Versuch der Symptomkontrolle eines V- Cava-Syndroms	8 Gy	Thorax	Minimale Verbesserung der Symptome
10	- Nach dem 3. Zyklus	50; Boost auf 60	Metastasen in der rechten Pleura	Progress
11	- Innerhalb des 2. Und 3. Zyklus	50,4 + 5,4 + 9	Zervikal	Komplettremission
	- Nach Ende der Chemotherapie	50,4	Metastasen in Femur und Humerus	Komplettremission
	- Nach Ende der Chemotherapie	50,4	Metastasen im Os ischiadicum	Progression

Tabelle 11 zeigt die Bestrahlungstherapie patientenbezogen. Die Wahl der Dosis variierte nach den verschiedenen Orten der Bestrahlung. In den meisten Fällen wurde der Primärtumor bestrahlt, in einigen Fällen jedoch auch die Metastasen. Auch die Bestrahlung führte in fast allen Fällen spätestens nach einiger Zeit in einen Progress, nur im Falle der R0-Resektion konnte der stabile Zustand dieses Patienten erhalten werden.

7.9 Ende der Therapie und Überlebenszeit

In 3 der 11 Fälle wurde die Behandlung aufrechterhalten (wobei 2 davon zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren). Bei den anderen 8 Patienten wurde die Therapie abgebrochen, sobald das unaufhaltbare Fortschreiten der Erkrankung ersichtlich wurde. 6 der Patienten erhielten als letzte Therapie Chemotherapie, zwei Strahlentherapie (palliativ) und einer beide Therapien. Zwei Patientinnen erhielten nach Progress unter der Chemotherapie verschiedene Kombinationen zielgerichteter Therapien als letzte Therapieform.

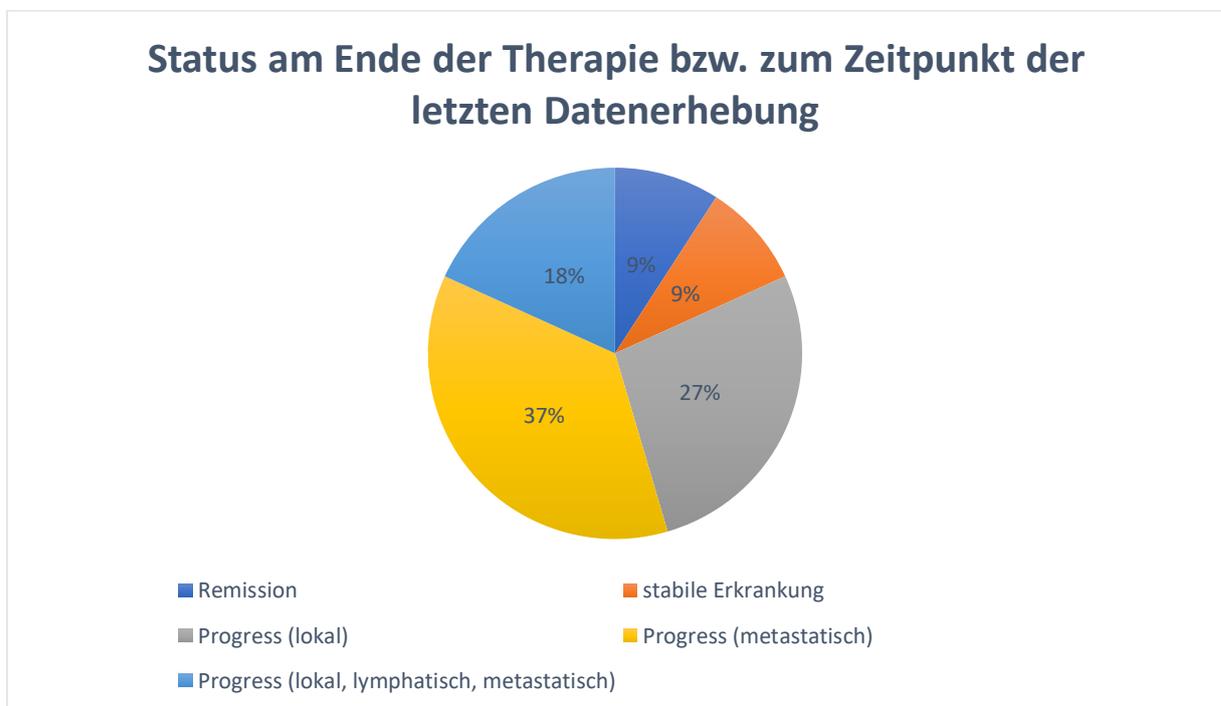


Abbildung 18 Darstellung des Tumorstatus am Ende der Therapie bzw. zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung

Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung stellte sich der Status der Erkrankung, wie in Abbildung 18 bildlich dargestellt, folgendermaßen dar: Bei einem Patienten ließ sich eine Remission feststellen, bei einem wurde eine stabile Erkrankung (weder Größen- noch -abnahme des Primärtumors) festgestellt (die jedoch dennoch in eine zunehmende Rechtsherzbelastung führte, woran der Patient letztlich verstarb), bei 3 Patienten zeigte sich ein lokaler, bei 4 Patienten ein metastatischer Progress. 2 der Patienten wiesen sowohl einen Progress lokal, in den Lymphknoten als auch in den Metastasen auf. Insgesamt kam es also bei 10 der Patienten zu einem Progress unter der Therapie.

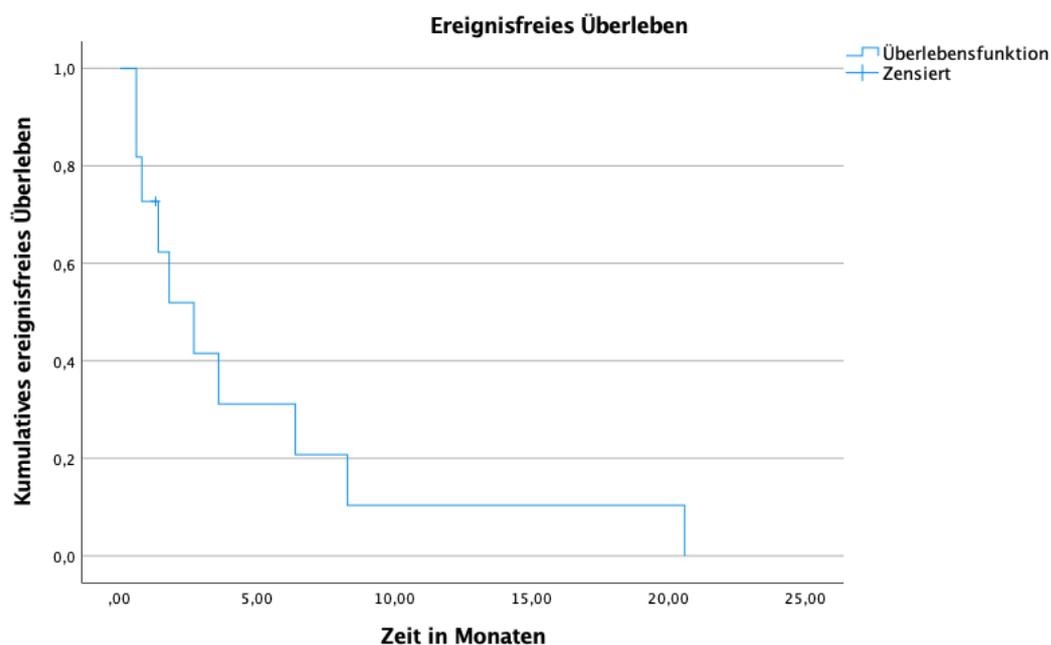


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des kumulativen ereignisfreien Überlebens (EFS) der STEP-Patienten mit NUT-Karzinom

Abbildung 19 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)

In Abbildung 19 ist das kumulative ereignisfreie Überleben (EFS; Event free survival) dargestellt. Im Mittel trat das erste Ereignis nach Diagnose der malignen Erkrankung nach 5 Monaten auf (95%-Konfidenzintervall zwischen 1 und 9 Monaten), der Median wird geschätzt auf 2,7 Monate (95%-Konfidenzintervall 0,3-5,1). Das progressionsfreie 1 bzw 2-Jahresüberleben betrug bei den Kindern und Jugendlichen des STEP-Registers mit NUT-Karzinom 9,1% bzw 0%.

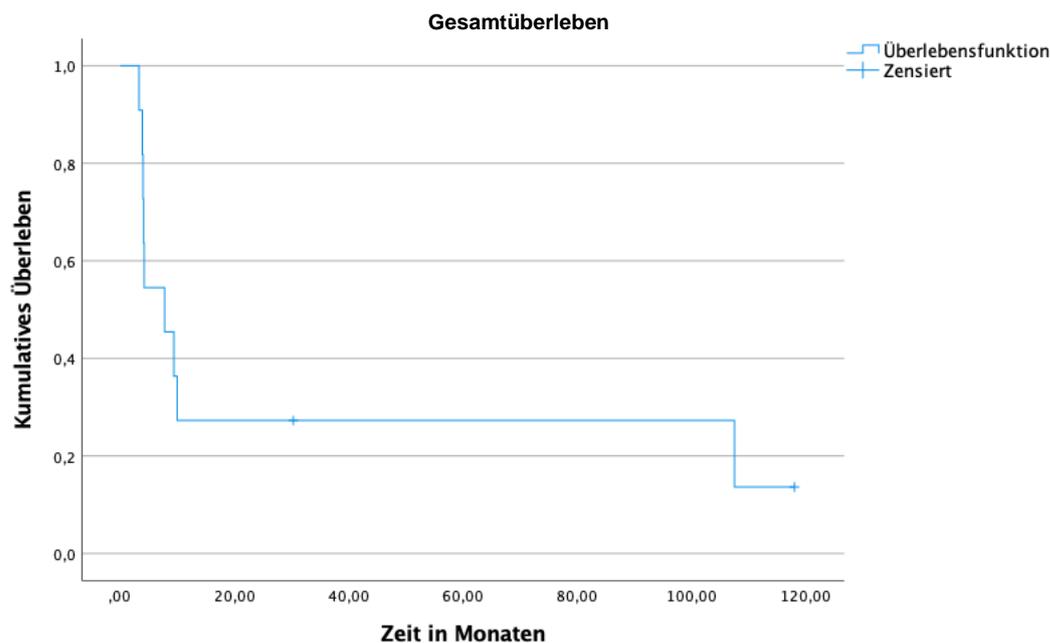


Abbildung 20 Überlebenskurve der Patienten mit NUT-Karzinom, die im STEP-Register gemeldet wurden

Abbildung 20 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaad et al., PBC 2023)

Abbildung 20 verdeutlicht in Form einer Kaplan-Meier-Kurve die Überlebenszeit der im STEP-Register gemeldeten NUT-Karzinom-Fälle. Die Überlebenszeit der Kinder und Jugendlichen variierte zwischen minimal 3,3 Monaten bis 9 Jahren und 10 Monaten (zum Zeitpunkt des letzten Follow-up). Die mittlere Überlebenszeit betrug 34 Monate, die mediane Überlebenszeit jedoch 7,8 Monate (95%-Koinfidenzintervall: 2,1 – 13,6 Monate).

Abbildung 20 zeigt, dass bereits nach 5 Monaten nur noch 55% der Kinder und Jugendlichen am Leben waren. Das 1-, 2- und 5-Jahres-Überleben betrug 27%.

Die Kohorte des STEP-Registers kann demnach in „Früh-Verstorbene“ und „Langzeitüberlebende“ eingeteilt werden. 8 Kinder und Jugendliche werden hierbei in die Gruppe der „Früh-Verstorbene“ eingerechnet, 3 der 11 Kinder und Jugendliche zu den „Langzeitüberlebenden“.

Bei den „Früh-Verstorbene“ beträgt die Überlebenszeit zwischen minimal 3,3 Monaten und maximal 10 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 5,9 Monate.

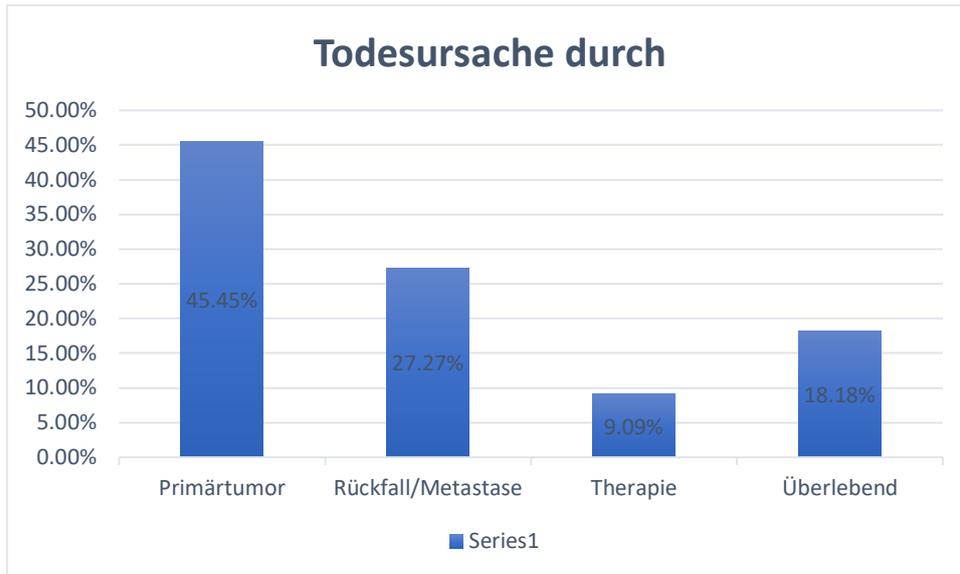


Abbildung 21 Darstellung der verschiedenen Todesursachen der Kinder und Jugendlichen des STEP-Register, die an NUT-Karzinom erkrankt sind

Wie in Abbildung 21 dargestellt, starben die Patienten in 5 Fällen durch das Fortschreiten des Primärtumors, in 3 Fällen durch einen Rückfall oder Metastasen und in einem Fall an der Therapie (Infektion). 2 der Patienten leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

7.10 Allgemeine Übersicht

Tabelle 12 Allgemeine Übersicht zu den einzelnen Patienten, ihrem Alter, Art und Dauer der Symptome, TNM-Stadium, Art der Resektion und Strahlentherapie, Art der Chemotherapie, Ansprechen des Tumors und Überlebensdauer der Patienten

Tabelle 12 wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ (Flaadt et al., PBC 2023)

Pat-Nr.	Geschlecht	Alter bei Diagnose (y)	Symptome (Dauer)	Ort des Primarius	Maximalgröße	N+ (Ort des Lymphknotenbefalls)	Metastasen	NUT1-Fusionspartner	Lokale Therapie	Systemische Therapie	EFS in Monaten	OS in Monaten	outcome
1	f	14	Schmerzen in Schulter, Hüfte und Rücken (2 mo.)	multipel	7,7	Mediastinal	Lunge, Mediastinum, skelettal, Abdomen, zerebral, Iris	unbekannt	R2-Resektion, RTx 30 Gy. (Beginn nach 2. Zyklus der CTx)	VAI / PAI	3,7	4,1	DOD (4mo.)
2	m	9	Gewichtsverlust, Müdigkeit, Nahrungsunverträglichkeit (6 mo.)	Lunge, Mediastinum re	5,4	Mediastinal	skelettal	unbekannt	Nur Biopsie, RTx (Beginn nach 4. Zyklus der CTx)	VAI / PAI BETi	2,7	10	DOD (10mo.)
3	m	17	Pneumonie-ähnlicher Husten und Schmerzen (2 we.)	Lungenhilus re	3,4	Mediastinal	Lunge bilateral	unbekannt	Nur Biopsie, palliative RTx	VIDE	1,4	4,0	DOD (4mo.)
4	m	10	Schmerzen im Gesicht (2 mo.)	Nasennebenhöhle re	3,5	Jugulär	Prävertebral, KM, skelettal	unbekannt	R2-Resektion, Re-Exzision, RTx nach 5. Zyklus der CTx mit 54 Gy.	VAI / PAI	6,4	9,4	DOD (9mo.)
5	m	6	Thoraxschmerz, Husten (2 mo.)	Lungenhilus re	6	Mediastinal	M0	BRD4	Nur Biopsie, RTx nach Beendigung der CTx	PEI	0,6	3,3	DOD (3mo.)
6	m	18	Thoraxschmerz rechts, Husten, Gewichtsverlust, Fieber (5 wo.)	Intrathorakal re	Keine Angabe	Mediastinal	M0	unbekannt	Nur Biopsie, keine RTx	VIDE	0,7	4,2	DOD (4mo.)
7	m	9	Zervikale Schwellung rechts, Fieber, Erbrechen, Bauchschmerzen (7 d.)	Glandula submandibularis re	5	Zervikal, supraklavikulär, mediastinal	M0	BRD4	R0-Resektion, RTx nach 3. Zyklus der CTx mit 54 Gy.	VAI / PAI	1,3	118,2	NOD (9y. 10mo.)
8	m	17	Mandibuläre Schwellung rechts (1 mo.)	Zervikal und Mandibula re	11	Zervikal	Multiple in Lunge unilateral	BRD4	R2-Resektion, RTx innerh. 2. Zyklus der CTx mit 66Gy.	CED	1,8	3,9	DOD (4mo.)
9	m	16	Husten, Dyspnoe, Gewichtsverlust (2 mo.)	Lungenhilus re	11,5	N0	Multiple in Lunge unilateral, KM	BRD4	Nur Biopsie, palliative RTx	IE + C; VDC	0,6	7,8	DOD (8mo.)
10	f	17	Thoraxschmerzen, Husten (3 mo.)	Lungenhilus re	7	Keine Angabe	Dorsale Pleura, Mediastinum	BRD3	R2-Resektion nach 1. Zyklus der CTx, RTx nach 3. Zyklus der CTx	PAC Pembrolizumab, BETi, Alisertinib, HDACi	8,3	107,5	DOD (8y. 11mo.)
11	f	7	Zervikale Schwellung (3 mo.)	2 Zervikale Lymphknoten li	2,5	Zervikal	Zu Beginn keine Angabe, später in Humerus und Femur	ZNF539	R1-Resektion, Rtx innerh. 2. Zyklus	VAI/PAI Pembrolizumab, Virotherapie	20,6	30,3	PD (2y. 4mo.)

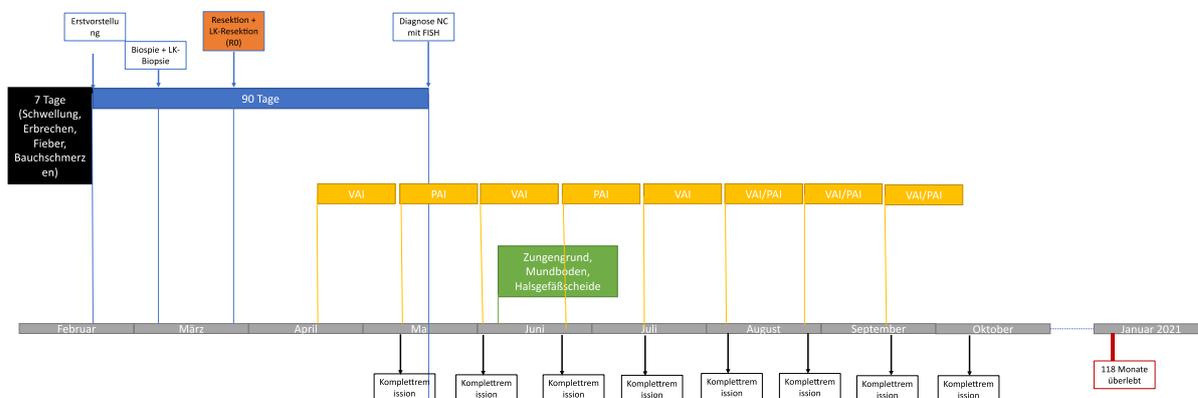
8 Berichte klinischer Fälle der Langzeitüberlebenden

Im Folgenden ist der klinische Verlauf der 3 Langzeitüberlebenden ausführlich beschrieben. Die Berichte der Kurzzeitüberlebenden befinden sich im Anhang.

8.1 Patient Nr. 7

Folgendes Schaubild wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaad et al., PBC 2023)

Patient 7, 2011, 9 Jahre, ♂



Der Patient, der im Dezember 2001 geboren wurde, wurde erstmals Ende Februar 2011 vorstellig, nachdem er eine Woche zuvor eine Schwellung rechts zervikal aufgefallen war. Der Patient wurde mit v.a. eine Lymphadenitis colli aufgenommen und mit Cefuroxim behandelt, was jedoch zu keiner Besserung führte.

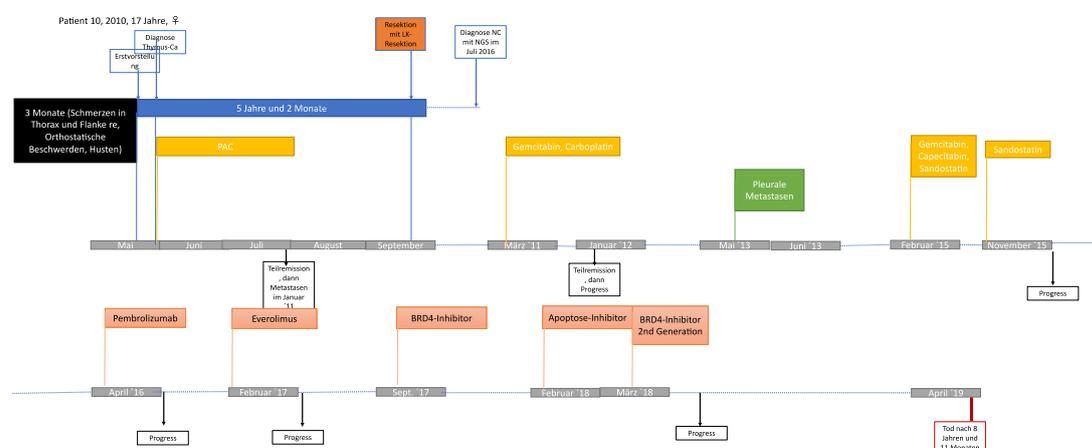
Im weiteren Verlauf wurden mithilfe sonographischer Kontrollen mehrere auffällige Lymphknoten festgestellt. Am Anfang März 2011 wurde eine Lymphknotenbiopsie rechts zervikal entnommen, die erstmalig den Verdacht auf eine Tumordinfiltration aufwarf. Die Diagnosefindung stellte sich als schwierig und langwierig dar. Ende März wurde abermals eine Operation durchgeführt, diesmal mit Exzision der Glandula submandibularis rechts mit anhängenden Lymphknoten, die in eine R0-Resektion mündete. Auch dieses Material wurde histopathologisch untersucht. Der Verdacht auf ein NUT-Carcinom wurde hierbei am 19.04.2011 erstmalig genannt, endgültig durch FISH-Analyse und NUT-Antikörper bestätigt jedoch erst am 23.05.2011 durch die Pathologie in Boston.

Schon vor der endgültigen histopathologischen Diagnose wurde jedoch Mitte April mit der Chemotherapie nach SSG IX-Schema begonnen. Es wurden insgesamt 9 Blöcke Chemotherapie, abwechselnd mit Ifosfamid/Adriamycin/Vincristin (insgesamt 6 Blöcke) und Ifosfamid/Adriamycin/Cisplatin (insgesamt 3 Blöcke) durchgeführt. Nach dem 3. Block, ab Anfang Juni, wurde das Tumorareal zusätzlich mit einer Kumulativdosis von 54 Gy bestrahlt. Insgesamt vertrug der kleine Patient die Chemotherapie gut. Die anfängliche Übelkeit und Kopfschmerzen besserten sich im Laufe der Therapie. Die Strahlentherapie jedoch verursachten dem Jungen so starke Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit, dass die späteren Bestrahlungen in Narkose durchgeführt werden mussten.

Nach Beendigung der Radiochemotherapie war eine vollständige Remission des Tumors zu verzeichnen gewesen. Der Patient wurde ab diesem Zeitpunkt vierteljährlich kontrolliert. Mitte September wurde er abermals vorstellig. Es war eine Raumforderung im rechten Schilddrüsenlappen aufgefallen, bei welcher in der pathologischen Untersuchung ein malignes Geschehen jedoch ausgeschlossen werden konnte. Beim letzten Follow-up Anfang Januar 2021 gab es keinen Anhalt auf einen Tumor. Zu diesem Zeitpunkt überlebte der Patient schon für 9 Jahre und 10 Monate.

8.2 Patientin 10

Folgendes Schaubild wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)



Die 17-Jährige Patientin wurde erstmals mit Schmerzen in der rechten Thoraxhälfte vorstellig. Sie litt weder an B-Symptomatik noch war ein Leistungsknick zu verzeichnen. Nachdem keine orthopädische Ursache als Erklärung der Symptome gefunden werden konnte, wurde die Patientin 3 Monate nach Symptombeginn in der Onkologie vorstellig. Dort wurde im CT ein etwa 7cm großer mediastinaler Tumor im Bereich des rechten Hilus entdeckt, mit mehreren Metastasen in der dorsalen Pleura. Lymphknoten waren zu diesem Zeitpunkt keine auffälligen entdeckt worden.

Das Karzinom wurde als Thymuskarzinom diagnostiziert. Von Mai bis August 2010 erhielt die Patientin deshalb 4 Blöcke Chemotherapie nach dem PAC-Schema (Doxorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamid), wonach eine Partialremission zu verzeichnen war.

Im Anschluss an die Chemotherapie wurde eine komplette Tumorsektion mit Entfernung des gesamten Fett- und Bindegewebes, Perikardanteilen und kompletter Tumorpleurektomie mit Entfernung mediastinaler Lymphknoten durchgeführt. Da im März des folgenden Jahres ein Rezidiv in Pleura und Mediastinum auffällig wurde, wurde die Chemotherapie wiederholt. Auch nach dieser zeigte sich eine Partialremission, die jedoch auch nicht von langer Dauer war. Im November 2011 wurde ein Progress erkannt, bei dem jedoch zunächst abgewartet wurde. Es folgte eine weitere Chemotherapie (diesmal mit Gemcitabin und Carboplatin) in der ersten Jahreshälfte des Jahres 2012, die, zunächst abermals eine Partialremission herbeiführte, die wiederum von einem Progress ab Januar 2013 abgelöst wurde. Aufgrund dieses Progresses wurde daraufhin ein Versuch mit Radiotherapie versucht. Zunächst wurde der Tumor 5 Tage lang mit 8 Gy bestrahlt. Einige Wochen darauf erfolgte dann eine Bestrahlung über mehrere Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. Es folgte ein weiterer Progress 2014, weitere Chemotherapie 2015 (Gemcitabin, Capecitabin, Sandostatin). Bis April 2016 wurde Sandostatin als Monotherapie eingenommen, was dann von 9 Zyklen immunmodulatorischer Therapie mit Pembrolizumab abgelöst wurden. Erst im Juli 2016, mehr als fünf Jahre nach Erstdiagnose des Tumors, wurde das Tumormaterial abermals untersucht und in Heidelberg mittels NGS der Nachweis einer BRD3-NUTM1-Fusion erbracht.

Auch unter Pembrolizumab kam es zum Progress, weswegen die Therapie wieder abgesetzt und durch Everolimus ersetzt wurde. Aufgrund der Entwicklung einer schweren Pneumonie wurde jedoch auch diese Therapie abgesetzt.

Ab diesem Zeitpunkt wurden mehrere individuelle Therapieversuche gestartet. unter anderem mit einem BET-Inhibitor, der nach abermaliger Progression mit dem Aurora-Kinase-Inhibitor Alisertib kombiniert wurde. Es folgten Therapien mit dem HDAC-Inhibitor Vorinostat, dem Apoptose-Induktor Navitoclax, und einem BET-Inhibitor der zweiten Generation. Alle Therapien führten nicht zum gewünschten Erfolg. Es kam zum weiteren Progress und zu Metastasen im Bereich der Brustwirbelkörper, auch wurden suspekta Befunde in der Leber entdeckt.

Die Patientin starb im April 2019 nach beinahe 9 Jahren Krankheit.

8.3 Patientin Nr. 11

Folgendes Schaubild wurde publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ (Flaad et al., PBC 2023)



Die 7-jährige Patientin wurde im Januar 2020 wegen einer für drei Monate andauernden Lymphadenopathie im Halsbereich vorstellig. Der Tumor wurde zunächst biopsiert und eine Woche darauf operiert. Es wurden zwei Lymphknoten vollständig entnommen. Die Malignität des Tumors wurde schnell erkannt und der Tumor bereits 23 Tage nach der Exzision mithilfe Immunhistochemie als NUT-Karzinom diagnostiziert. Im März wurde mit einer Chemotherapie nach dem SSG (IX) Protokoll begonnen. Sie begann mit einem Zyklus VAI/PAI/VAI, in den darauffolgenden drei Zyklen wurde aufgrund erhöhter Spiegel teilweise auf Adriamycin verzichtet. Die Chemotherapie endete im Januar 2021. Ab dem zweiten Zyklus wurde zeitgleich mit der Bestrahlung des Primärtumors

begonnen (Ende Mai bis Anfang Juli 28 Tage mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy, im Juli einmal für drei und einmal für 2 Tage mit einer Gesamtdosis von 5,4 bzw 9 Gy).

Von Februar bis März 2021 wurde sowohl der linke Femurkopf als auch die proximale rechte Humerusmetaphyse abermals für 28 Tage mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt, da hier suspekte metastasenähnliche Verdichtungen gefunden wurden.

Von März bis September 2021 befand sich der Tumor des kleinen Mädchens in Komplettremission.

Im Oktober 2021 wurde abermals mittels PET ein Rückfall in rechten Os ischiadicum detektiert, was sich in der Biopsie bestätigte. So erhielt die Patientin von Dezember 2021 bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung (Juli 2022) Pembrolizumab (2 mg/kg) alle drei Wochen (geplant für 24 Monate). Auch wurde das Os ischiadicum von Dezember 2021 bis Januar 2022 für 28 Tage bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt. Zusätzlich erhielt sie innerhalb eines individuellen Therapieversuchs eine Impfung mit Imlygic (onkolytisches Herpes simplex Virus Talimogen laherparepvec). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Juli 2022) hatte die Patientin bereits 30 Monate seit Diagnosebeginn überlebt und befindet sich derzeit weiterhin in verschiedenen Einzelheilversuchen in partieller Remission.

9 Diskussion

Teile der Daten dieser Diskussion wurden publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ (Flaadt et al., PBC 2023)

Das NUT-Karzinom ist eine Entität extremer Seltenheit mit einer ausgesprochen schlechten Prognose[21] was durch die geringe Anzahl erfasster Fälle im vorliegenden Kollektiv unterstrichen wird. Die mediane Überlebenszeit der Kinder und Jugendlichen, die in dieser Dissertation untersucht wurden, unterscheidet sich mit 7,8 Monaten nicht wesentlich von denjenigen vorheriger Untersuchungen (vgl. Bauer et al. medianes Überleben 6,7 Monate[2], bei Chau et al. 9,7 Monate[52], bei Giridhar et al. 5 Monate [1]). Ebenso unterscheidet sich auch das ereignisfreie Überleben, das im Median bei der hier untersuchten Kohorte bei 2,2 Monaten lag, nicht wesentlich von vorherigen Untersuchungen (bei Chau findet sich ein medianes PFS von 6,6 Monaten [52]). Zu beachten ist, dass hierbei Vergleiche mit Studien gezogen werden, die nicht nur das Kindesalter einbeziehen. Umso deutlicher wird, dass auch in dieser Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen bis einschließlich 18 Jahre ein sehr geringes Gesamtüberleben und noch geringeres ereignisfreies Überleben zu finden ist, sich also auch keine bessere Prognose für Kinder und Jugendliche erkennen lässt. Die Differenz zwischen dem medianen Gesamtüberleben und dem medianen Ereignisfreien Überleben zeigt außerdem, dass trotz Auftreten von Progression oder Rückfall mit einer Umstellung der Therapie in Einzelfällen ein prolongiertes Überleben erreicht werden kann.

In der hier untersuchten Kohorte wurden 54% aller Patienten zunächst fehldiagnostiziert (s. Abbildung 6). Von den verbliebenen 46% mit korrekter Diagnose wurde darüber hinaus bei 60% zunächst nur die Diagnose eines undifferenzierten Tumors vergeben und die Diagnose des NUT-Tumors erst in späteren Untersuchungen gestellt. Die unspezifischen Tumormarker und unspezifische Histopathologie können ein Grund für die oftmals verspätete oder Fehldiagnose sein und erklären die Nähe zur oftmals gestellten Verdachtsdiagnose eines Ewing-Sarkoms oder anderen undifferenzierten Karzinomen. Hier gleichen die Ergebnisse dieser Untersuchung denen, wie es beispielsweise French et al. beschreiben.[7]

Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine Korrelation zwischen der Dauer bis zur korrekten Diagnose und dem Gesamtüberleben erkennbar. In der hier untersuchten Kohorte ist zu erkennen, dass die Zeit von der Erstvorstellung bis zum Datum der endgültigen Diagnose des NUT-Karzinoms innerhalb des letzten Jahrzehnts deutlich gesunken ist, was sich mutmaßlich durch eine verbesserte Verbreitung der diagnostischen Möglichkeiten, sowie ein höheres Bewusstsein der möglichen Differentialdiagnose erklären lässt. Patientin Nr. 10, deren Erkrankung bereits im Jahr 2010 begann, wurde bemerkenswert spät im Rahmen einer Sequenzierung als NUT-Karzinom-Patientin identifiziert, wohingegen die Patienten der letzten Jahre teilweise schon innerhalb der ersten zwanzig bis 30 Tage diagnostiziert wurden. Eine frühzeitige und korrekte Diagnose ist entscheidend, um den Patienten, am besten im Rahmen einer klinischen Studie, einer intensiven multimodalen Therapie zu ermöglichen.

French et al. verweisen in ihrem Artikel ausführlich auf die Bedeutung der Genetik und Translokation für den Verlauf der Erkrankung bei adulten Patienten.[7] In den Untersuchungen zu den Translokationspartnern des NUTM1-Gens ist der Translokationspartner BRD4 mit 2/3 der Fälle derjenige, der am häufigsten eine Bindung mit NUTM1 eingeht [30], gefolgt von BRD3 mit 15% [32]. Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv des STEP-Registers findet sich am häufigsten die Translokation BRD4-NUTM1 bei fünf der elf Patienten (45% der Fälle; s. Tabelle 4). In der STEP-Kohorte konnte bei einer Patientin eine BRD3-Translokation nachgewiesen werden, bei einer weiteren Patientin eine Fusion mit einem Zinkfingerprotein, ZNF539. Die Patientinnen mit BRD3-Translokation (Patientin 10) und ZNF539-Translokation (Patientin 11) hatten mit beinahe neun Jahren beziehungsweise über 2 Jahren eine deutlich längere Überlebenszeit als beinahe alle anderen Patienten. Das lange Überleben dieser Patienten stützt die Aussagen von Chau et al. im Jahr 2018, Patienten mit BRD4-Translokation hätten eine schlechtere Prognose [14] (wobei sich Chau in seiner Publikation allein auf thorakale NUT-Tumoren bezieht). Bei fünf der Patienten dieser Kohorte wurde die genaue Translokation trotz der richtigen Diagnosestellung nicht bestimmt. Um die Zusammenhänge der Art der Bindungspartner und der Prognose der Patienten weiter untersuchen zu können, würde schon eine konsequente Bestimmung der Translokation mit FISH oder eine Sequenzierung weitere Erkenntnisse bringen.

In früheren Untersuchungen findet sich die Verteilung der Primärlokalisationen wie folgt: Bei Bauer et al. fanden 57% der 54 untersuchten Tumore ihren Ursprung thorakal, 35% im Kopf-Hals-Bereich und 7% hatten ihren Ursprung an anderen Stellen.[2] Bereits 60% der Patienten hatten zu Beginn Fernmetastasen und 46% regionale Lymphknotenbeteiligung.[2] Die Autoren berechnen in diesem Patientenkollektiv jeweils ein besseres Outcome (PFS und OS) für Patienten, deren Ursprungstumor nicht im Thorax lokalisiert war und für Patienten, deren Tumor zu Beginn noch keine Fernmetastasen gebildet hatte.[2] In der hier untersuchten Kohorte der Kinder und Jugendlichen des STEP-Registers ähnelt die Verteilung der Ursprungslokalisation denen der vorherigen: 55% der Tumore fanden ihren Ursprung im Mediastinum oder der Lunge, also im Thoraxbereich, 36% im Kopf-Hals-Bereich und 9% (1 Patient) war zu Beginn bereits an multiplen Stellen betroffen, von denen sich keine genaue Primärlokalisation mehr bestimmen ließ. Die regionalen Lymphknoten waren im Vergleich zu Bauer et al. mit 82% jedoch bereits häufiger befallen. Bei den Fernmetastasen verhielt es sich aber wiederum ähnlich. In der hier untersuchten Kohorte waren bereits 64% der Patienten von Fernmetastasen betroffen. Bei allen drei Langzeitüberlebenden lagen bei Diagnosestellung noch keine Fernmetastasen vor, was die Beobachtung des Überlebensvorteils der Patienten ohne Fernmetastasen stützt. Auch in Bezug auf die Primärlokalisation fällt auf, dass bei zwei der drei Langzeitüberlebenden der Primärtumor zervikal lokalisiert war. Auch dies stützt die Berechnung von Bauer et al, dass Patienten mit nicht-thorakalem Ursprung ihrer Erkrankung ein besseres Outcome zu besitzen scheinen als Patienten mit thorakalem Ursprung.[2]

In der Literatur finden sich uneinheitliche Aussagen darüber, inwiefern die Chemotherapie einen Einfluss auf die Prognose hat.[1, 2] Im vorliegenden Kollektiv haben alle Patienten eine Chemotherapie erhalten (nach unterschiedlichen Schemata, s. Tabelle 10). Die Polychemotherapie nach dem SSG IX-Protokoll mit Vincristin/Cisplatin im Wechsel, Adriamycin und Ifosfamid (VAI/PAI), zeigte hierbei die beste Ansprechrate. Die Patienten mit dieser Chemotherapie befanden sich nach der Behandlung in kurzzeitiger Komplettremission. Bei den anderen Chemotherapie-Schemata konnte keine initiale Komplettremission erreicht werden.

Die European standard clinical practice harmonized recommendations betonen die Bedeutung einer guten Lokalkontrolle für eine langfristige Komplettremission.[15] So beschreiben sowohl Bauer als auch Chau [2, 52], dass die Chancen auf eine Komplettremission durch radikale Operation steigen. Bei einem Patienten (Patient 7) gelang gleich zu Beginn eine R0-Resektion, der später zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits über 10 Jahre in Komplettremission überlebt hatte und derjenige Patient mit der längsten Überlebensdauer in dieser Kohorte ist. In den European standard clinical practice harmonized recommendations wird zu der Operation eine Radiotherapie empfohlen.[15] Auch hier decken sich die Ergebnisse dieser Analyse mit dem von Bauer et al. beschriebenen Überlebensvorteil von Patienten, die eine Bestrahlung in kurativer Absicht erhielten [2]: Alle drei Langzeitüberlebenden wurden zusätzlich zur Operation und Chemotherapie bestrahlt, wohingegen die 3 Patienten, bei denen auf eine Bestrahlung in kurativer Absicht verzichtet wurde, eine kürzere Überlebensdauer aufwiesen.

An dieser Stelle sei auf alternative Therapien verwiesen, die in Einzelfällen entweder innerhalb einer Studie oder als individuelle Therapie in NUT-Karzinom-Fällen angewendet werden und auch in unserer Kohorte schon Anwendung fanden.

Ein Ansatz, der derzeit am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird, besteht in der Immunvirotherapie, mit der eine Patientin der STEP-Kohorte behandelt wurde. Hierbei wird ein onkolytisches Virus (OV) (Talimogen laherparepvec (T-VEC), Imlygic®) zusammen mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizimab als Ergänzung zu einer Basistherapie von NUT-Karzinomen (Chemotherapie, Strahlentherapie, epigenetische Therapie) durchgeführt.[61] Patientin 11, die diese Art der Behandlung erhält, befindet sich derzeit unter Therapie.

Weitere Therapieansätze sind zielgerichtete Therapien, wie die BET-Inhibitoren. BET-Inhibitoren sind Acetyl-Lysin-Mimetika und bewirken, dass die Bindungsstelle zwischen den Bromodomänen von BRD4 und acetylierten Histonen aufgelöst wird, was zum Wachstumsstopp und Differenzierung der NC-Zellen führen soll.[62, 63] Bislang verspricht die Therapie mit BETis jedoch keine langfristigen klinischen Erfolge.[64, 65] In der hier untersuchten Kohorte wurden die Patienten 2 und 10 nach Progress nach der Chemotherapie mit BET-Inhibitoren behandelt, Patientin 10 mit zwei verschiedenen Generationen inklusive der Kombination mit dem Aurora-a-Kinase-Inhibitor Alisertinib. Bei beiden führte die Behandlung in einen Progress, was sich mit den bisherigen

Untersuchungen dieser Therapie deckt. [62, 66, 67] Patientin 10 wurde zusätzlich mit einem HDAC-Inhibitor (Histon-Deacetylase-Inhibitor; Vorinostat) behandelt, wobei auch diese Behandlung im Progress endete, was sich ebenfalls mit Fallberichten zu HDACi deckt.[3, 68]

Limitationen

Nach wie vor wird die Diagnostik von undifferenzierten Karzinomen im Kindes- und Jugendalter sehr uneinheitlich gehandhabt, weswegen davon auszugehen ist, dass die Registrierungslücke der Register in Bezug auf Patienten mit NUT-Karzinom nach wie vor sehr hoch ist. Wegen der geringen Fallzahl, aber auch, da die Patienten sehr unterschiedlich therapiert wurden, lassen sich in dieser Dissertation keine prognostischen Faktoren berechnen.

Ausblick

Die Vermutung liegt nahe, dass in Zukunft die Zahl der diagnostizierten NUT-Karzinome im Kindes- und Jugendalter steigen wird, da das Bewusstsein für die Differentialdiagnose steigt und durch das häufigere Sequenzieren pädiatrischer Tumoren die Diagnose zum einen früher, zum anderen häufiger als bislang gestellt werden wird. Um die Diagnosen in Zukunft zuverlässiger zu gestalten und die Therapien und somit das Outcome der Kinder mit NUT-Karzinom zu verbessern, benötigt es eine konsequente Registrierung, die Konservierung von Gewebeproben in Biobanken und sorgfältige histologische Untersuchungen inklusive FISH von unklaren beziehungsweise undifferenzierten Tumoren. Insbesondere die genaue Bestimmung der verschiedenen Translokationsarten könnten interessante Hinweise zu Therapiemöglichkeiten und Prognosefaktoren der Patienten liefern.

Auch ist eine internationale Kooperation für neue Erkenntnisse unabdingbar. In Bezug auf neue Therapieansätze braucht es mehr Forschung in diesem Gebiet, um das Outcome der Kinder, die an diesem Karzinom erkranken, zu verbessern.

10 Zusammenfassung

Teile der Daten der folgenden Absätze wurden publiziert in: „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)” (Flaadt et al., PBC 2023)

Das NUT-Karzinom ist eine sehr seltene Tumorentität, die hauptsächlich im Kopf-Hals-Bereich und Mediastinum auftritt. Sie ist durch ein Rearrangement im NUTM1-Gen definiert, wobei verschiedene Bindungspartner für die Fusion detektiert wurden. Das NUT-Karzinom kann in jedem Alter auftreten, wobei der Häufigkeitsgipfel im Jugend- und jungen Erwachsenenalter liegt.

Es wurden 11 Krankenakten von Patienten überprüft, die seit seiner Gründung dem STEP-Register mit der Diagnose NUT-Karzinom gemeldet wurden.

11 Patienten aus dem STEP-Register wurden in die Analyse eingeschlossen. 3 der Patienten waren weiblich, 8 männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 13,2 Jahre, mit einer Spanne von 6,6 bis 18 Jahre. Die Dauer der Diagnosefindung betrug zwischen 18 Tagen und 5 Jahren. 9 der Patienten wurden zunächst fehldiagnostiziert, bevor durch NUT-Antikörper, FISH oder NGS die richtige Diagnose gestellt wurde.

Die Primärlokalisierung war bei 4 Patienten in der Lunge, bei 2 im Mediastinum, bei 4 im Kopf/Hals-Bereich. Bei einem Patienten waren bei Diagnosestellung bereits multiple Stellen betroffen, wodurch die Primärlokalisierung nicht mehr bestimmt werden konnte. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 9 der Patienten die regionalen Lymphknoten befallen, bei einem war der Lymphknotenstatus unauffällig und bei einem sind die Informationen dazu nicht vollständig. 7 der Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fernmetastasiert, wobei die Metastasen bei 4 Patienten im Bereich der Lunge/Mediastinum, bei 2 skelettal und bei einem der Patienten multiple Metastasen vorhanden waren.

5 Patienten wurden zu Beginn einer Resektion unterzogen, 6 Patienten erhielten zunächst eine Chemotherapie. Insgesamt wurden 6 Tumore reseziert, wobei nur bei einem Patienten eine R0-Resektion durchgeführt werden konnte. Alle Patienten erhielten Chemotherapie. Bei 2 Patienten kam es infolgedessen zu einer Partialremission, bei 3 einer Komplettemission, die jedoch bei allen in einen Progress mündete. Ebenso verhielt es sich mit der Radiotherapie, die bei 8 Patienten in kurativer Absicht durchgeführt wurde.

Die mediane Überlebenszeit aller 11 Patienten betrug 27,5 Monate.

3 Patienten überlebten länger als zwei Jahre. 8 Patienten überlebten weniger als 2 Jahre (Spanne 2,8 Monate - 9,8 Monate), mit einer medianen Überlebenszeit von 5,6 Monaten. Insgesamt wird deutlich, welche schlechte Prognose Kinder und Jugendliche mit einem NUT-Karzinom haben. Die Ergebnisse der STEP-Population unterscheiden sich nicht wesentlich von vorherigen Untersuchungen bei Erwachsenen. Es scheint einen Überlebensvorteil für Patienten mit Nicht-BRD4-Translokation zu geben. Chemotherapie, Radiotherapie und neue, zielgerichtete Therapien und Immuntherapien können die Überlebenszeit verlängern, versprechen jedoch bislang keine langfristigen Heilungschancen. Lediglich die erfolgreiche radikale Operation führte bei einem der Patienten zu anhaltender Remission.

Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich in dieser Dissertation keine prognostischen Faktoren berechnen.

Um Fortschritte in der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten und somit ein längeres Überleben der Patienten zu erzielen, benötigt es in Zukunft zunächst eine konsequente Registrierung, ausführliche histologische Untersuchungen und internationale Zusammenarbeit.

11 Literaturverzeichnis

1. Giridhar, P., 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018. **275**(3): p. 815-821.
2. Bauer, D.E., et al., *Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(20): p. 5773-9.
3. Maher, O.M., et al., *Histone deacetylase inhibitor for NUT midline carcinoma*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(4): p. 715-7.
4. Zhang, X., et al., *Therapeutic targeting of p300/CBP HAT domain for the treatment of NUT midline carcinoma*. *Oncogene*, 2020. **39**(24): p. 4770-4779.
5. Morrison-Smith, C.D., et al., *Combined Targeting of the BRD4-NUT-p300 Axis in NUT Midline Carcinoma by Dual Selective Bromodomain Inhibitor, NEO2734*. *Mol Cancer Ther*, 2020. **19**(7): p. 1406-1414.
6. French, C.A., *Pathogenesis of NUT midline carcinoma*. *Annu Rev Pathol*, 2012. **7**: p. 247-65.
7. French, C.A., *NUT Carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment*. *Pathol Int*, 2018. **68**(11): p. 583-595.
8. Stevens, T.M., et al., *NUTM1-rearranged neoplasia: a multi-institution experience yields novel fusion partners and expands the histologic spectrum*. *Mod Pathol*, 2019. **32**(6): p. 764-773.
9. Kubonishi, I., et al., *Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma*. *Cancer Res*, 1991. **51**(12): p. 3327-8.
10. Kees, U.R., M.T. Mulcahy, and M.L. Willoughby, *Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19)*. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1991. **13**(4): p. 459-64.
11. Lee, A.C., et al., *Disseminated mediastinal carcinoma with chromosomal translocation (15;19). A distinctive clinicopathologic syndrome*. *Cancer*, 1993. **72**(7): p. 2273-6.
12. Vargas, S.O., et al., *Upper respiratory tract carcinoma with chromosomal translocation 15;19: evidence for a distinct disease entity of young patients with a rapidly fatal course*. *Cancer*, 2001. **92**(5): p. 1195-203.
13. French, C.A., et al., *Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(20): p. 4135-9.
14. Chau, N.G., et al., *A novel prognostic risk classification model for NUT midline carcinoma: a largest cohort analysis from the NMC registry*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(15_suppl): p. 6085-6085.
15. Lemelle, L., et al., *NUT Carcinoma in Children and Adolescents: The Expert European Standard Clinical Practice Harmonized Recommendations*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2023. **45**(4): p. 165-173.
16. Stelow, E.B., *A review of NUT midline carcinoma*. *Head Neck Pathol*, 2011. **5**(1): p. 31-5.
17. Haack, H., et al., *Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(7): p. 984-91.
18. Stelow, E.B., et al., *NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract*. *Am J Surg Pathol*, 2008. **32**(6): p. 828-34.
19. Parikh, S.A., et al., *NUT midline carcinoma: an aggressive intrathoracic neoplasm*. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(10): p. 1335-8.

20. Carter, T., et al., *Incidence of NUT carcinoma in Western Australia from 1989 to 2014: a review of pediatric and adolescent cases from Perth Children's Hospital*. BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 740.
21. French, C.A., *The importance of diagnosing NUT midline carcinoma*. Head Neck Pathol, 2013. **7**(1): p. 11-6.
22. Dickson, B.C., et al., *NUTM1 Gene Fusions Characterize a Subset of Undifferentiated Soft Tissue and Visceral Tumors*. Am J Surg Pathol, 2018. **42**(5): p. 636-645.
23. Tanaka, M., et al., *NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(3): p. 381-8.
24. Sholl, L.M., et al., *Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(6): p. 951-9.
25. Sirohi, D., et al., *Renal NUT carcinoma: a case report*. Histopathology, 2018. **72**(3): p. 528-530.
26. Bishop, J.A., C.A. French, and S.Z. Ali, *Cytopathologic features of NUT midline carcinoma: A series of 26 specimens from 13 patients*. Cancer Cytopathol, 2016. **124**(12): p. 901-908.
27. Ziai, J., C.A. French, and E. Zambrano, *NUT gene rearrangement in a poorly-differentiated carcinoma of the submandibular gland*. Head Neck Pathol, 2010. **4**(2): p. 163-8.
28. den Bakker, M.A., et al., *NUT midline carcinoma of the parotid gland with mesenchymal differentiation*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(8): p. 1253-8.
29. Shehata, B.M., 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): p. 481-5.
30. French, C.A., et al., *BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma*. Cancer Res, 2003. **63**(2): p. 304-7.
31. French, C.A., et al., *BRD-NUT oncoproteins: a family of closely related nuclear proteins that block epithelial differentiation and maintain the growth of carcinoma cells*. Oncogene, 2008. **27**(15): p. 2237-42.
32. Chau, N.G., et al., *An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients*. JNCI Cancer Spectr, 2020. **4**(2): p. pkz094.
33. French, C.A., *Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas*. J Clin Pathol, 2010. **63**(6): p. 492-6.
34. Taniguchi, Y., *The Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Family: Functional Anatomy of BET Paralogous Proteins*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(11).
35. Dey, A., et al., *The double bromodomain protein Brd4 binds to acetylated chromatin during interphase and mitosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(15): p. 8758-8763.
36. Reynoird, N., et al., *Oncogenesis by sequestration of CBP/p300 in transcriptionally inactive hyperacetylated chromatin domains*. Embo j, 2010. **29**(17): p. 2943-52.
37. Grayson, A.R., et al., *MYC, a downstream target of BRD-NUT, is necessary and sufficient for the blockade of differentiation in NUT midline carcinoma*. Oncogene, 2014. **33**(13): p. 1736-1742.

38. Alekseyenko, A.A., et al., *The oncogenic BRD4-NUT chromatin regulator drives aberrant transcription within large topological domains*. *Genes Dev*, 2015. **29**(14): p. 1507-23.
39. Rahman, S., et al., *The Brd4 extraterminal domain confers transcription activation independent of pTEFb by recruiting multiple proteins, including NSD3*. *Mol Cell Biol*, 2011. **31**(13): p. 2641-52.
40. French, C.A., et al., *NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism*. *Cancer Discov*, 2014. **4**(8): p. 928-41.
41. Alekseyenko, A.A., et al., *Ectopic protein interactions within BRD4-chromatin complexes drive oncogenic megadomain formation in NUT midline carcinoma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. **114**(21): p. E4184-e4192.
42. Shiota, H., et al., *"Z4" Complex Member Fusions in NUT Carcinoma: Implications for a Novel Oncogenic Mechanism*. *Mol Cancer Res*, 2018. **16**(12): p. 1826-1833.
43. Schaefer, I.M., et al., *CIC-NUTM1 fusion: A case which expands the spectrum of NUT-rearranged epithelioid malignancies*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018. **57**(9): p. 446-451.
44. Thompson-Wicking, K., et al., *Novel BRD4-NUT fusion isoforms increase the pathogenic complexity in NUT midline carcinoma*. *Oncogene*, 2013. **32**(39): p. 4664-74.
45. Stirnweiss, A., et al., *A novel BRD4-NUT fusion in an undifferentiated sinonasal tumor highlights alternative splicing as a contributing oncogenic factor in NUT midline carcinoma*. *Oncogenesis*, 2015. **4**(11): p. e174.
46. Bellizzi, A.M., et al., *The cytologic features of NUT midline carcinoma*. *Cancer*, 2009. **117**(6): p. 508-15.
47. Evans, A.G., et al., *Pathologic characteristics of NUT midline carcinoma arising in the mediastinum*. *Am J Surg Pathol*, 2012. **36**(8): p. 1222-7.
48. Wartchow, E.P., et al., *Ultrastructural features of NUT midline carcinoma*. *Ultrastruct Pathol*, 2012. **36**(4): p. 280-4.
49. Chute, D.J. and E.B. Stelow, *Cytology of head and neck squamous cell carcinoma variants*. *Diagn Cytopathol*, 2010. **38**(1): p. 65-80.
50. Mertens, F., et al., *Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **49**(7): p. 1015-7.
51. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. *J Thorac Oncol*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
52. Chau, N.G., et al., *Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck*. *Cancer*, 2016. **122**(23): p. 3632-3640.
53. Storck, S., et al., *Pediatric NUT-midline carcinoma: Therapeutic success employing a sarcoma based multimodal approach*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017. **34**(4): p. 231-237.
54. Elomaa, I., et al., *Five-year results in Ewing's sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience with the SSG IX protocol*. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(7): p. 875-80.
55. Dr. Friederike Erdmann, D.D.G., PD Dr. Peter Kaatsch, PD Dr. Claudia Spix, Maike Wellbrock, *Jahresbericht /Annual Report 2019*, E.u.I.I. Deutsches

- Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Editor. 2020, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz: Mainz.
56. Hippert, F., et al., *Rare Tumors in Children and Adolescents - the STEP Working Group's Evolution to a Prospective Registry*. *Klin Padiatr*, 2022. **234**(3): p. 146-153.
 57. Brecht, I.B., et al., *Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. **61**(7): p. 1202-9.
 58. Ferrari, A., et al., *The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(4): p. 654-9.
 59. Dr. med. Ines Becht, J.D. *Seltene Tumoren-Register (STEP)*. 07.09.2010 [cited 2021 15.08.2021]; Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfoterapiestudien/seltene_tumoren_register/index_ger.html.
 60. Dirksen, P.D.U., *EWING 2008 Protocol version 2.1*. 2018.
 61. Kloker, L.D., et al., *Case report: Immunovirotherapy as a novel add-on treatment in a patient with thoracic NUT carcinoma*. *Front Oncol*, 2022. **12**: p. 995744.
 62. Stathis, A., et al., *Clinical Response of Carcinomas Harboring the BRD4-NUT Oncoprotein to the Targeted Bromodomain Inhibitor OTX015/MK-8628*. *Cancer Discov*, 2016. **6**(5): p. 492-500.
 63. Filippakopoulos, P., et al., *Selective inhibition of BET bromodomains*. *Nature*, 2010. **468**(7327): p. 1067-73.
 64. Cousin, S., et al., *Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical activity of molibresib for the treatment of nuclear protein in testis carcinoma and other cancers: Results of a Phase I/II open-label, dose escalation study*. *Int J Cancer*, 2022. **150**(6): p. 993-1006.
 65. Shapiro, G.I., et al., *A Phase I 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*. *Br J Cancer*, 2021. **124**(4): p. 744-753.
 66. Lewin, J., et al., *Phase Ib Trial With Birabresib, a Small-Molecule Inhibitor of Bromodomain and Extraterminal Proteins, in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(30): p. 3007-3014.
 67. O'Dwyer, P.J., et al., *Abstract CT014: GSK525762, a selective bromodomain (BRD) and extra terminal protein (BET) inhibitor: results from part 1 of a phase I/II open-label single-agent study in patients with NUT midline carcinoma (NMC) and other cancers*. *Cancer Research*, 2016. **76**(14 Supplement): p. CT014-CT014.
 68. Schwartz, B.E., et al., *Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming*. *Cancer Res*, 2011. **71**(7): p. 2686-96.

12 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Dissertation wurde in der Pädiatrie des Universitätsklinikums Tübingen im Rahmen des STEP-Registers unter der Leitung von PD Dr. Ines Brecht durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Brecht in Zusammenarbeit mit Dr. Tim Flaadt. Bei der Planung und Durchführung der Studie erhielt ich Unterstützung von PD Dr. Ines Brecht und Tim Flaadt.

Die Erfassung von Patienten im STEP-Register erfolgte durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im STEP-Register. Die Anforderung weiterer Informationen, Arztbriefe, pathologischer Berichte, Operationsberichte, Chemo- und Bestrahlungsprotokolle erfolgte durch Christine Mast (Studienassistentin für das STEP-Register) und mich.

Die Variablen zur Erhebung der Daten in der Excel-Tabelle wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Ulrich Lauer, Mirjana Sidiras und Dr. Tim Flaadt definiert, um ein einheitliches Konzept für die pädiatrische als auch Erwachsenen-Onkologie zu entwickeln.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich bestätige, sämtliche Tabellen, Abbildungen und Graphiken mit Ausnahme von Abbildung 1 selbstständig entworfen zu haben. Abbildung 1 wurde nach French adaptiert. In dem hier zitierten Paper „NUT Carcinoma in pediatric patients: Therapy, outcome and clinical characteristics of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP)“ (Flaadt et al., 2023) bin ich Ko-Autorin. Die Mitarbeit an diesem Paper beinhaltet die Erhebung der publizierten Daten und Teile der Auswertung. Auch die dort veröffentlichten Tabellen und Abbildungen habe ich entworfen.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine anderen Quellen als die hier genannten verwendet zu haben.

Tübingen, 10.09.2023, Hannah Wild

13 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits veröffentlicht in:

Flaad T, Wild H, Abele M, Frühwald M, Dirksen U, Classen CF, Seitz C, Redlich A, Lauer UM, Kloker L, Kratz C, Schneider DT, Brecht IB. NUT carcinoma in pediatric patients: Characteristics, therapeutic regimens, and outcomes of 11 cases registered with the German Registry for Rare Pediatric Tumors (STEP). *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Mar;71(3):e30821. doi: 10.1002/pbc.30821. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38148490.

14 Danksagung

Ich danke PD Dr. Ines Brecht für die Möglichkeit, im Rahmen des STEP-Registers zu promovieren und mir das Thema zur Verfügung zu stellen. Ich bedanke mich für die freundliche Unterstützung, kreative Denkanstöße und Hinweise auf verschiedene Umsetzungsmöglichkeiten, vor allem aber für ihre wertschätzende Kommunikation und ehrliche Rückmeldung.

Ebenso danke ich Dr. Tim Flaadt für die Hilfe bei der Auswahl des Themas, die Zuverlässigkeit und Präsenz bei Rückfragen und Möglichkeit des konstruktiven Gesprächs. Insbesondere bedanke ich mich bei ihm für den engmaschigen Austausch, frühzeitige Korrekturen und die Unterstützung in allen wissenschaftlichen Fragestellungen.

Ein besonderer Dank gilt Christine Mast, die sich mit großer Geduld und Hingabe für die Vervollständigung der Daten bemühte und auch während Corona-Zeiten die Brücke zu den Daten im STEP-Büro aufrechterhielt.

Ich danke den Eltern und Erziehungsberechtigten der Kinder mit NUT-Karzinom, die einwilligten, die Daten ihrer Kinder für die Wissenschaft freizugeben. Für einige bedeutete dies die Konfrontation mit der Krankheit kurze Zeit nach dem Verlust ihres Kindes, und ich bin zutiefst dankbar für die Offenheit und das Vertrauen, bereitwillig Auskunft zu geben und Materialien freizugeben.

Ebenso möchte ich allen an der Behandlung und Dokumentation Beteiligten danken. Den Ärzten und Ärztinnen und Dokumentationsassistenten und -assistentinnen der verschiedenen Kliniken und Praxen, die trotz stressigem Klinikalltag auf Rückfragen antworteten und ausführliche Arztbriefe und sonstige Berichte zusandten. Auch danke ich Dr. French für die Zusendung der von ihm bestimmten Translokationsarten.

15 Anhang

15.1 Variablenliste zur Datenerhebung in einer Excel-Tabelle

Gruppe und Variable	Beschreibung der Variablen und ggf. Auswahl an Antwortmöglichkeiten
PATIENT IDENTIFICATION	
1. CENTRE	Centre, where the treatment does/ did take place
2. FAM_NAME	Last name of patient
3. SURNAME	Surname of patient
4. SEX	f: female m: male
5. DATE_BIRTH	Patient's date of Birth
I. ADRESSES	
1. RES_ONCOLOG	Name of clinic of responsible oncologist
2. RES_SURGEON	Name of clinic of responsible Surgeon
3. RES_RADIOThERA	Name of clinic of responsible Radiotherapist
II. PATIENT CHARACTERISTICS	
1. DIAGNOSIS	Patient's diagnosis in words
2. DATE_DIAG 3. DATE_DIAG_PATH	Date of first clinical diagnosis Date of first pathological diagnosis
4. DURATION_SYMP	Number of days, weeks or months of duration of symptoms before diagnosis
5. FIRST_SPEC	First contact with specialized centre
6. DESCRIP_SYMP	Description of symptoms
7. PARANEO_SYNDR	Other paraneoplastic syndromes? 1: no 2: yes
8. DESCRIP_PARANEO	Description of paraneoplastic syndromes
9. PRIM_MISD	Tumor primary misdiagnosed 1: no 2: yes
10. DESCRIP_MISDIAGNOSE	Description of misdiagnose 1: Pneumonia 2: Lymphoma 3: TBC 4: Bronchitis 5: Infection of the respiratory system in general 6: other
11. TREAT_OTHER_HOSP	Any earlier treatment of patient's disease in other hospital?

	1: no 2: yes
12. DESCRIP_TREAT	Earlier treatment
13. DISEASE_BEFORE	Any malignant disease before? 1: no 2: yes
14. DESCRIP_DISEASE_BEF	Specify date and type of disease
15. OTHER_DISEASE	Other disease, which might be related to current malignancy? 1: no 2: yes
16. DESCRIP_OTHER_DISEASE	Specify date and type of other disease
17. SYNDROMES	Does the patient suffer from any syndrome? 1: no 2: yes
18. DESCRIP_SYNDROMES	Specify date and type of syndrome
19. HEDERITARY	Does the patient suffer from any hereditary disease? 1: no 2: yes
20. DESCRIP_HEDERIT	Patient has other autoimmune syndromes? 1: no 2: yes
21. IMMUNODEFICIENCY	Patient has Immunodeficiency? 1: no 2: yes
22. AUTOIM_SYNDR	Patient has other autoimmune syndromes? 1: no 2: yes
23. DESCRIPT_AUTO	Description of autoimmune syndrome
24. MALFORM	Other malformations? 1: no 2: yes
25. DESCRIPT_MALFORM	Description of other malformations
26. DEVELOP_DELAY	Patient has development delay? 1: no 2: yes
27. FEED_DIFF	Patient has feeding difficulties? 1: no 2: yes
28. FAM_HISTO	Family history available? 1: no 2: yes
29. DESCRIP_FAM_HISTO	Description of family history by naming person, relation to the patient and the disease
30. SIBL_NO	Number of siblings
31. TWINS	Twins? 1: no 2: yes 3: yes, fraternal 4: yes, unkown
32. CONSANG	Consanguinity? 1: no 2: yes
33. DESCRIPT_CONSAN	Consanguinity? 1: no

	2: yes
34. DESCRIPT_CONSAN	Consanguine person
35. LONG_TERM_MED	Any long term medication?
36. DESCRIPT_MED	Description of long term medication
37. ETHN	Ethnicity 1: North/ West European 2: Eastern Europe 3: Mediterranean 4: African/ Caribbean 5: Indian/ South Asien 6: Chinese/ Japanese/ South East 7: Asian 8: Arabic 9: Turkish 10: Other
38. WEIGHT	Patient's weight at diagnosis in kg
39. HEIGHT	Patient's height at diagnosis in cm
40. START_THER	Date of start of therapy
41. FIRST_THER	First treatment
42. PREG	Which type of pregnancy 1: spontaneous 2: in-Vitro-Fertilization 3: intracytoplasmic sperm injection
43. BIRTH_FATH	Birth year of father
44. BIRTH_MOTH	Birth year of mother
III. TUMOR MARKERS	
1. DATE	Date of tumor marker's determination
2. TU_I_MARK	Tumour markers initially 1: β -HCG in U/L 2: Inhibin in ng/l 3: AFP in ng/ml 4: PSA in ng/ml 5: NSE in ng/ml 6: CA in ng/ml 7: LDH in U/L 8: Ca-125 in U/ml 9: Others
3. DESCRIPT_TU_I	Description of tumour markers initially
4. TU_II_MARK	Tumour markers II 1: β -HCG in U/L 2: Inhibin in ng/l 3: AFP in ng/ml 4: PSA in ng/ml 5: NSE in ng/ml 6: CA in ng/ml 7: LDH in U/L 8: Ca-125 in U/ml 9: Others
5. DESCRIPT_TU_II	Description of tumour markers II
IV. TUMOUR CHARACTERISTICS	
1. TUMOR-ICD-O-3	Tumour site according to ICD-O-3 site code
2. DESCRIPT_LOCAL	Exakt localisation 1: main Bronchus

	2: lower lobe 3: upper lobe 4: intermed lobe 5: mediastinal 6: subpleural 7: next cor 8: next esophagus 9: extra pulmonal
3. SITE_LOCAL	Body site, if applicable 1: right 2: left 3: middle
4. ARROS_BONE	Arrosion of the bone? 1: no 2: yes 3: unclear
5. ARROS_VESSEL	Arrosion of the vessel? 1: no 2: yes 3: unclear
6. MENING_INVOLV	Meningeal involvement? 1: no 2: yes 3: unclear
7. PARAMEN_INVOLV	Parameningeal involvement? 1: no 2: yes 3: unclear 4: tumour cells in liquor? 5: arrosin of the skull 6: patsy of cerebral nerves
8. INTRAKRAN_EXTEN	Intrakranial tumour extension? 1: no 2: yes 3: unclear
9. INTRASPI_EXTEN	Intraspinal tumour extension? 1: no 2: yes 3: unclear
10. CAPS_INFILT	Infiltration of capsula 1: no 2: yes 3: unclear
11. MULT_INDEP_LOC	Multiple independent localizations 1: no 2: yes 3: unclear
12. HEAD_NECK_INVOLV	Head/Neck involved 1: no 2: right 3: left
13. TRUNK_INVOLV	Trunk involved 1: no 2: yes Where exactly
14. EXTREM_INVOLV	Extremities involved 1: no 2: yes Where exactly
15. ACRAL_INVOLV	Acral site involved 1: no 2: yes Where exactly

16. MUCOSA_INVOLV	Mucosa involved 1: no 2: yes Where exactly
17. OTHER	1: no 2: yes Where exactly
18. ITCHING	Itching 1: no 2: yes 3: unclear
19. ULC_BLEED	Ulceration or bleeding 1: no 2: yes 3: unclear
20. OBSTR	Obstruction of trachea or throat 1: no 2: yes 3: unclear
21. ADIPO_INVOLV	Involvement of joining adipose tissue 1: no 2: yes 3: unclear
22. FASC_INFILT	Infiltration of fascia 1: no 2: yes 3: unclear
23. NERV_PEN	Penetration of nerval plexuses/nerves 1: no 2: yes 3: unclear
24. MALIGNANT_EFFUS	Malignant effusion?
25. DESCRIPT_MAL_EFFUS	Localisation of malignant effusion 1: pleura 2: ascites 3: other site
26. MALIGNANT_EFFUS_DIAG	Malignant effusion diagnosed with 1: CT 2: PET-CT 3: X-Ray 4: MRI 5: Ultrasound 6: Scintigraphy 7: other
IV. PREOPERATIVE TNM- CLASSIFICATION (CLINICAL)	
1. MALIGNANT_EFFUS	Malignant effusion?
2. PRIM_TU	Tumour 1: no evidence for primary tumour 2: tumour limited to tissue of origin 3: tumour not limited to tissue of origin 4: insufficient information
3. EVAL_TUM	Imaging 1: MRI 2: CT 3: ultrasound 4: other
4. T_SIZE	Tumour size in cm, diameter at maximum width
5. EVAL_VOL	Evaluated according to

6. LYMPH_NOD	Lymphnodes 1: no evidence for regional lymph node involvement 2:involvement of regional lymph nodes 3: insufficient information
7. EVAL_LN	Lymph nodes 1: no evidence for regional lymph nodes 2: involvement of regional lymph nodes 3: insufficient information
8. METAS	Metastases? 1: no evidence of distance metastases 2: distant metastases (see section below) 3: insufficient information
9. TNM	TNM- Classification
10. STAGE	Stage after diagnosis
IV. METASTASES	
1. META_DIAG	Metastases at time of diagnosis 1: no 2: yes
2. EVAL_MET	Imaging 1: MRI 2: CT 3: ultrasound 4: PET-CT
3. CNS	CNS? 1: singular 2: multiple 3: right hemisphere 4: left hemisphere 5: no metastases
4. LIVER	1: singular 2: multiple
5. BONE_MARR	Percentage of tumour cells in %
6. LUNG	Lung? 1: singular 2: multiple 3: unilateral 4: bilateral
7. SKEL	Skeleton? 1: singular 2: multiple
8. LYMPH_NOD	Lymph nodes (no regional) 1: no 2: yes
9. OTHERS	Other metastases in own words
VII. PRIMARY SURGERY	
1. BIOPS_DATE	Date of biopsy
2. BIOPS_TYPE	Type of biopsy 1: open biopsy 2: fine needle 3: laparoscopic 4: other
3. I_RESECT_DATE	Date of resection
4. I_TYPE_SUR	Description of type of surgery

	<p>1: tumor macroscopically completely</p> <p>2: tumor macroscopically and microscopically completely resected</p> <p>3: tumor macroscopically resected, microscopical residuals</p> <p>4: tumor incompletely, macroscopical residuals or biopsy only</p>
5. MARGIN	<p>Margins of primary tumour definitely free of tumour</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p> <p>3: unclear</p>
6. I_REEXC	<p>Primary re-excision</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
7. II_REEXC_DATE	Date of primary re-excision
8. I_REEXC_ORG_PRE	<p>Organ perseveration?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
9. I_REEXC_TYPE_SUR	<p>Type of surgery</p> <p>1: tumor macroscopically completely resected</p> <p>2: tumor macroscopically and microscopically completely resected</p> <p>3: tumor macroscopically resected, microscopical residues</p> <p>4: tumor incompletely resected, macroscopical residues or biopsy only</p>
10. MARGIN	<p>Margins of tumour definitely free of tumour?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p> <p>3: unclear</p>
11. BIOPS_LN	<p>Biopsy lymph nodes?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
12. BIOPS_LN_DATE	Date of biopsy of lymph nodes
13. RESECT_LN	<p>Resection of lymph nodes?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
14. RESECT_LN_DATE	Date of resection of lymph nodes
15. COMPL_RES_LN	<p>Complete lymphadenectomy?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
16. COMPL_RES_LN_DATE	Date of complete lymphadenectomy
17. SURG_META	<p>Surgery of metastases?</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
18. SURG_META_DATE	Date of surgery of metastases
19. SURG_META_RES	Result of the surgery of metastases
20. COMPLI	<p>Complications due to surgery</p> <p>1: no</p> <p>2: yes</p>
21. DESCRIPT_COMPL	Complications due to surgery in own words
VIII: POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGICAL pTNM-CLASSIFICATION	
1. PRIM_TU	<p>Primary tumour</p> <p>1: no evidence of primary tumour</p> <p>2: tumour limited to tissue of origin, excision complete, margins histologically free of tumour</p> <p>3: tumour with or without invasion beyond tissue of origin, 3.1: microscopical residuals</p>

	3.2: gross tumour residual or biopsy 3.3: malignant effusion 4: insufficient effusion
2. LYMPH_NOD	Lymph nodes 1: no evidence of tumour in histological evaluation of regional lymph nodes 2: involvement of regional lymph nodes 2.1: completely resected 2.2: incompletely resected or biopsied 3: insufficient information
3. META	METASTASES? 1: no distant metastases 2: distant metastases 3: uncertain
4. pTNM	pTNM- Classification
5. STAGE	Stage after surgery
IX: HISTOLOGY	
1. LOCAL_PATHO	Localisation of pathology where the diagnosis was found
2. JOURNAL_NO	Journal number
3. HISTO_EVAL	Histological evaluation
4. PATHO_DIAG_DATE	Date of definite diagnosis
5. HISTOL_DIAG	Histological diagnosis including pathology report of local and central reference pathologist
6. GRAD	Grading 1: G1 2: G2 3: G3
7. GRAD_CLASS	Which classification?
8. SPEC_EVAL	Special evaluations 1: cytogenetics 2: translocation 3: other
9. PERFORM_AT	Performed at?
X. THERAPY PLANNED	
1. THER	Therapy planned?
2. REMARK	Remarks 1: patient is alive 2: patient has died
XI. RADIOTHERAPY	
1. RADIOTH_START	Start of radiotherapy
2. RADIOTH_CHEMO	Time point for radiotherapy, after which block of chemotherapy?
3. I_DOSIS	Dosis of first radiotherapy in Gray
4. I_START_DATE	Date of start of first radiotherapy
5. I_END_DATE	Date of end of first radiotherapy

6. I_AREA	Target area in words
7. RTX_COMPL	Complications through therapy? 1: no 2: yes
8. DESCRIPT_RT_X_COMPL	Description of complications through therapy
9. STAT_AFTER_TH	Patient status after therapy 1: complete remission 2: partial remission 3: stable disease 4: progression 5: relapse
10. TYP_STAT	Type of status 1: clinical 2: histological
11. UNEXP_ADV_EV	Unexpected adverse events during therapy 1: no 2: yes Which
XII. SURGERY UNDER/AFTER THERAPY (SECONDARY RESECTION)	
1. SEC_RESEC_DATE	Date of secondary resection, which week after which CT- cycle
2. PROCED	Procedure of surgery 1: biopsy 2: resection 2.1: without removing organ 2.2: with removing organ 3: resection of lymphnodes 4: as complete lymphadenectomy 5: resection of metastases 5.1: all metastases removed 5.2: the following metastases removed
3. STAG_AT_TIME_OF_SUR	Stage at time of surgery 1: Ias (no tumor detectable in specimen) 2: IIas (microscopical residuals in spec.) 3: IIIas (macroscopical residuals in spec.)
4. STAG_AFTER_SUR	Stage after surgery 2: Ips (resection incomplete, margins histological clear of tumor) 3: IIps (microscopical residuals after resec.) 4: IIIps (macroscopical residuals after resec.)
5. R0-RESECT	R0- resection reached? 0: no 1: yes
6. COMPL_SUR	Complications through surgery? 0: no 1: yes
7. DESCRIPT_COMPL_SUR	Description of complications of surgery
XIII. CHEMOTHERAPY X. CYCLE	
1. HEIGHT	Patient's height at the beginning of the 1 st week
2. WEIGHT	Patient's weight at the beginning of the 1 st week

3. SURFACE	Patient's surface at the beginning of the 1 st week
4. PROCEED_CHEMO	Proceeding chemotherapy, which chemotherapy?
5. TYPE_SUR	Type of surgery 1: biopsy 2: resection, please specify 3: R0- resection 4: R1 5: R2
6. PROCEED_RADIOOTH	Proceeding radiotherapy 1: no 2: yes, dosis in Gy
7. I_STAT_PRIOR	Status prior to 1 st cycle 1: complete remission 2: partial remission 3: stable disease 4: progression 5: relapse 6: clinical (imaging diagnostics) 7: histological (surgical)
8. I_ACCORD_TO	Chemotherapy 1 st cycle according to
9. I_DATE_START	Date of beginning
10. CHEMO_REG	Type of chemotherapy regimen
11. I_DRUG_1	Name of drug 1 and total dose per week
12. I_DRUG_2	Name of drug 2 and total dose per week
13. I_DRUG_3	Name of drug 3 and total dose per week
14. TOXI	Toxicities >= WHO-Grading 1: general well being 2: leukopenia 3: thrombopenia 4: infection/ sepsis 5: CNS- toxicity 6: neuropathy (peripheral) 7: nephrotoxicity 8: livertoxicity 9: cardiotoxicity
15. VARIATION	Variation in planned chemotherapy regime, please indicate reason
16. FUR_SUR	Further surgery 1: no 2: yes 3: biopsy 4: sR2 5: sR1 6: sR0- Resection
17. FUR_RAD	Further radiation 1: no 2: yes, dosis in Gy
18. STAT_AFT_CYCLE	Status after this cycle 1: complete 2: partial remission 3: stable disease 4: progression 5: relapse 6: clinical (imaging) 7: histological (surgical)
19. I_REPET	Repetition of the regime within the 1 st cycle

XVII. RESPONSE AFTER FIRST CYCLE

1. EVALU_PRIM_TU	Primary tumour cannot be evaluated, because 1: primary tumour removed 2: no measurement at beginning 3: no new evaluation 4: other 5.: complete response (CR) 6: good response (GR) 7: poor response (PR) 8: objective response (OR) 9: stable disease (SR) 10: progressive disease (PD)
2. EVALU_LN	Lymph nodes cannot be evaluated, because 1: primary tumour removed 2: no measurement at beginning 3: no new evaluation 4: other 5.: complete response (CR) 6: good response (GR) 7: poor response (PR) 8: objective response (OR) 9: stable disease (SR) 10: progressive disease (PD)
3. EVALU_META	Metastases cannot be evaluated, because 1: primary tumour removed 2: no measurement at beginning 3: no new evaluation 4: other 5.: complete response (CR) 6: good response (GR) 7: poor response (PR) 8: objective response (OR) 9: stable disease (SR) 10: progressive disease (PD)
4. INI_MEAS_DATE	Date of initial measurement of tumour (before therapy)
5. INI_TUM_DIAM	Largest initial diameter of tumor in mm
6. INI_EVALU	Initially evaluated through 1: ultrasound 2: MRI 3: CT
7. BEF_CHEMO_MEAS_DATE	Date of measurement before chemotherapy, after 1 st , 2 nd and 3 rd cycle
8. BEF_CHEMO_DIAM	Largest diameter of tumor before chemotherapy in cm
9. BEF_CHEMO_EVALU	Evaluated through 1: ultrasound 2: MRI 3: CT
10. BEF_SEC_RESEC_DATE	Date of measurement before secondary resection
11. BEF_SEC_RESEC_DIAM	Largest diameter of the tumour before secondary resection
12. BEF_SEC_RESEC_EVALU	Evaluated through 1: ultrasound 2: MRI 3: CT

XVIII. SURGERY AND PATHOLOGY

SURGERY	
1. TU_LOCAL	Tumour- localisation
2. SUR_ACESS	Surgical access
3. DIAG	Diagnosis (Suspicion)
4. PRIM_MISDIAG	Primarily misdiagnosed 1: no 2: yes
5. TIME_RIGHT_DIAG	Time from incorrect diagnosis to NUT-midline
6. TECH_DIAG	Technique that confirmed diagnosis 1: FISH 2: Sequencing 3: Immunohistochemistry
7. NUT_AB	NUT-Antibody 1: positive 2: negative 3: not tested at this timepoint
8. SUR_DATE	Date of surgery
9. TYP_PRIM_SURG	Type of primary surgery 1: Biopsy 2: Resection
10. TYP_BIOP	Type of biopsy 1: open biopsy 2: fine needle 3: laparoscopic 4: thoracoscopic
11. LOC_BIOP	Location of biopsy 1: Sentinel lymph node 2: tumor environment 3: regional lymph node 4: distant metastasis 5: bone 6: bone marrow 7: other
12. TYP_OF_RESEC	Type of tumour resection 1: total - within healthy tissue 2: total - not within healthy tissue 3: residuals - macroscopically 4: residuals - microscopically
13. FUR_BIOPS	Further biopsies 1: tumour environment 2: reg. lymph nodes 3: distant metastases 4: bone 5: bone marrow 6: other
14. TU_RUPT	Tumour rupture intaoperatively? 1: no 2: yes 3: uncertai
15. INTRALES_SUR	Intralesional surgery? 1: no 2: yes 3: uncertain
16. COMPL	Complications 1: no

	2: yes
17. TYP_COMPL	Which Complication 1: beeding during surgery 2: post-surgery-bleeding 3: damage to nearby structures 4: wound healing deficit 5: post-surgery infection
18. DAMAG_STRUC	Damaged structures 1: muscle 2: bone 3: blood vessel 4: nerve 5: other
WORK-UP (PATHOLOGY)	
19. MATER	Material 1: en-bloc-tumour 2: sliced/cut tumour 3: several parts 4: biopsies
20. RESEC_MARG	Resection margins 1: well evaluable 2: hardly evaluable 3: not evaluable
TUMOR CHARACTERISTICS/ POSTSURGICAL STAGE	
21. TU_SIZE	Tumour size 1: < 3cm 2: 3-4cm 3: 5-10cm 4: >10cm
22. CONFIG	Configuration 1: solitary 2: multiple
23. PRE_TNM	Pre-TNM
24. POST_TNM	Post-TNM
25. HISTO_DIAG	Histological diagnosis
26. PRI_TU	Margins of primary tumour definitively free of tumour? 1: no 2: yes 3: uncertain
27. TU_BED	All biopsies taken out of tumour bed Definitively free of tumour 1: no 2: yes 3: uncertain
28. COMPL_LYMPHAD	Complete lymphadenectomy 1: yes 2: no 3: uncertain
29. COMPL_RESEC_OF_META	Complete resection of metastases 1: no 2: yes 3: uncertain
30. STAGE	RS stage achieved 1: I(pT1) 2: I(pT2) 3: II(pT3a)

	4: III(pT3b) 5: III(pT3c) 6: IV(pT4)
31. STAGE_R0_RESEC	This surgery could be considered as a safe R0-Resection 1: no 2: yes 3: uncertain
XIX. END OF THERAPY	
1. THER_FINISH	Therapy finished with 1: chemotherapy 2: radiotherapy 3: resection 4: therapy within study
2. TERMI_CHEMO	Termination of chemotherapy 1: no 2: yes
3. DESCRIPT_TERMI	Description of termination
4. MAINT_THER	Maintenance therapy? 1: no 2: yes
5. STAT_DATE	Date of status at the end of therapy
6. STAT	Patient's status at end of therapy 1: CR - clinical 2: CR - histological 3: partial remission 4: stable disease 5: Progression – local 6: Progression – metastatic 7: Progression – in lymph nodes 8: Relapse – local 9: Relapse – metastatic 10: Relapse – in lymph nodes
7. PROGRESS	Progression under therapy (any sort of progression) 1: yes 2: local tumour progression 3: local relapse 5: relapse in lymph nodes 6: metastatic relapse
PERMANENT SEQUELAE	
8. SEQUEL	Permanent sequelae? 1: no 2: yes
9. WHO_GRAD_!	WHO-Grade of sequela
10. REAS_SEQUEL	Reason for sequela
11. REAS_DEATH	Death of the patient through 1: primary tumor 2: relapse/ metastases 3: therapy 4: not possible to decide, if through tumour 5: other 6: unclear
12. AUTOP	Death of the patient through 1: primary tumor 2: relapse/ metastases 3: therapy

	4: not possible to decide, if through tumour 5: other 6: unclear
13. DEATH_DATE	Date of patients death, if the patient has died
14. SURV_TIME	Survival time from diagnosis to death

15.2 Dokumentationsbogen des STEP-Registers: Basic data and diagnosis form – solid tumors

GPOH-PID: Rare solid tumours, Oct 2016

Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie – STEP
 Registry of the German Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)
BASIC DATA AND DIAGNOSIS FORM – SOLID TUMOUR
 Dr. I. Brecht, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
 ☎ 07071/29-91380 / Fax 07071/29-5481
 Prof. Dr. D. Schneider, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Dortmund ☎ 0231/95321680 Fax: 0231-95321047
 In cooperation with the German Childhood Cancer Registry (IMBEI), 55101 Mainz, ☎ 06131 / 17-6808 Fax: 17-4462

Name, Surname Pat.-No. Clinic Sex Date of birth GPOH-PID

Please make sure that a consent form for processing / handling of data has been signed before sending this form

I. ADDRESSES (PLEASE FILL OUT, IF KNOWN YET)

Responsible Oncologist:	Name: <input type="text"/>	Dep./Clinic: <input type="text"/>	
	Street: <input type="text"/>	City: <input type="text"/>	
	Phone: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Responsible Surgeon:	Name: <input type="text"/>	Dep./Clinic: <input type="text"/>	
	Street: <input type="text"/>	City: <input type="text"/>	
	Phone: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Responsible Radiotherapist:	Name: <input type="text"/>	Dep./Clinic: <input type="text"/>	
	Street: <input type="text"/>	City: <input type="text"/>	
	Phone: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	

II. PATIENT CHARACTERISTICS

Name patient's clinical diagnosis in words:

Date of first clinical diagnosis:

Duration of symptoms before diagnosis: _____ days / weeks / months

Please describe symptoms:

Paraneoplastic Syndromes: No Yes, which:

Earlier treatment in other hospital: No Yes, how:

Any malignant disease before: No Yes, when:

Yes, which:

Other disease, which might be related to current malignancy: No Yes, when:

Yes, which:

Syndromes: No Yes, which:

Hereditary diseases: No Yes, which:

Autoimmune Syndromes: No Yes, which:

Malformations: No Yes, which:

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

1

Family history (Leukaemia, tumours, immunodeficiencies or syndromes): No Yes

Parents: _____

Siblings: _____

Other: _____

Number of patients' siblings: Twin: No Yes, identical Yes, fraternal Yes, unknown

Consanguinity: No Yes, who: _____

Long term medication: No Yes, which: _____

Ethnicity: North/West European Eastern Europe Mediterranean
 African/Caribbean Indian/South Asian Chinese/Japanese/South East Asian
 Arabic Turkish Other

Weight at diagnosis: _____ kg Height at diagnosis: _____ cm

Start of therapy: _____ with chemotherapy RTX OP (not biopsy)
P D M M Y Y Y Y

Other: _____

III. TUMOR MARKERS (INITIALLY)

Date: _____
D D M M Y Y Y Y

β -HCG: _____ U/L NSE: _____ ng/ml

Inhibin: _____ ng/l CEA: _____ ng/ml

AFP: _____ ng/ml LDH: _____ U/L

PSA: _____ ng/ml CA-125: _____ U/ml

Others: _____

IV. TUMOR CHARACTERISTICS

ICD-O-3 site code: _____

Exact localisation in words: _____

Body side, if applicable right left

Arrosion of the bone: no yes unclear

Arrosion of the vessel: no yes unclear

Meningeal involvement: no yes unclear

Parameningeal involvement: no yes unclear tumor cells in liquor
 arrosion of the skull palsy of cerebral nerves

Intracranial tumor extension: no yes unclear

Intraspinal tumor extension: no yes unclear

Malignant effusion: no suspected verified by cytology where: pleura ascites
 other site: _____

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

V. PREOPERATIVE TNM-CLASSIFICATION (CLINICAL)

Tumour:	<input type="checkbox"/> No evidence for primary tumour <input type="checkbox"/> Tumour limited to tissue of origin <input type="checkbox"/> Tumour not limited to tissue of origin <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> Other, _____
Tumour size:	_____ cm (diameter at maximum width)		
Tumour volume:	_____ cm ³ evaluated according to _____		
Lymph nodes:	<input type="checkbox"/> No evidence for regional lymph node involvement <input type="checkbox"/> Involvement of regional lymph nodes: which: _____ <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> other, _____
Metastasis:	<input type="checkbox"/> No evidence of distant metastases <input type="checkbox"/> Distant metastases (see section below) <input type="checkbox"/> Insufficient information	Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ultrasound <input type="checkbox"/> other, _____
TNM Classification: _____			
Stage after diagnosis: _____			

VI. METASTASES

Metastases at diagnosis	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes			
Imaging:	<input type="checkbox"/> MRI	<input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> ultrasound	<input type="checkbox"/> other, _____	
CNS:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
	<input type="checkbox"/> right hemisphere	<input type="checkbox"/> left hemisphere			
Liver:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
Bone marrow:	Percentage tumour cells:	_____ %			
Lung:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	<input type="checkbox"/> unilateral	<input type="checkbox"/> bilateral	_____
Skeleton:	<input type="checkbox"/> singular	<input type="checkbox"/> multiple	_____		
Lymph nodes (no regional)	_____				
Others:	_____				

VII. PRIMARY SURGERY

Type of primary tumor resection (please include surgical report!):				
<input type="checkbox"/> Biopsy:	Date: _____	<input type="checkbox"/> open biopsy	<input type="checkbox"/> fine needle	<input type="checkbox"/> laparoscopic
<input type="checkbox"/> Resection:	Date: _____	<input type="checkbox"/> organ preserved	<input type="checkbox"/> organ not preserved	
Please describe type of surgery: _____				
<input type="checkbox"/> Tumor macroscopically completely resected				
<input type="checkbox"/> Tumor macroscopically and microscopically completely resected				

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

3

IX. HISTOLOGY

Local pathologist: _____	Journal-No.: _____																
Histological evaluation of central pathologist:																	
<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes: <input type="checkbox"/> in Kiel, Kindertumorregister-Nr.: _____																	
<input type="checkbox"/> other reference pathologist, where: _____																	
Date of definite diagnosis:																	
<table style="display: inline-table; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">D</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">D</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">M</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">M</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Y</td> </tr> </table>										D	D	M	M	Y	Y	Y	Y
D	D	M	M	Y	Y	Y	Y										
Fresh frozen tissue preserved?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> Biocase <input type="checkbox"/> Other: _____																
Blood sample preserved?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> Biocase <input type="checkbox"/> Erlangen <input type="checkbox"/> Other: _____																
Diagnosis (please include pathology report of local and central reference pathologist!):																	

ICD-O-3 histology code: _____																	
<input type="checkbox"/> Grading: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3																	
Which classification? _____																	
Special evaluations:	performed at: _____																
<input type="checkbox"/> Cytogenetics:	_____																
<input type="checkbox"/> Translocation:	_____																
<input type="checkbox"/> Others:	_____																

X. THERAPY PLANNED

Therapy:	

Remarks:	<input type="checkbox"/> Patient is alive <input type="checkbox"/> Patient has died
Stamp	Date
	Signature

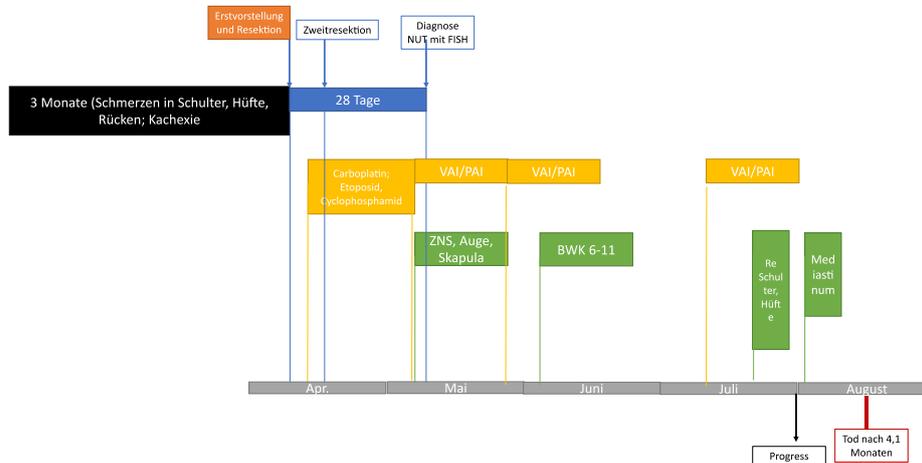
Please include, if available:
pathology report of local and reference pathology, surgery report, radiology report, discharge letter

Please send forms directly to the STEP Registry in Tübingen – Thank you for your cooperation!

15.3 Berichte klinischer Fälle der Kurzzeitüberlebenden

15.3.1 Patientin Nr. 1

Patient 1, 2017, 14 Jahre, ♀



Die 14-jährige wurde erstmals im April 2017 vorstellig. Sie wurde aufgrund des Verdachts eines inkompletten Querschnitts stationär aufgenommen. Am Tag der Aufnahme wurde aufgrund der Bildgebung eine Raumforderung erkannt. Aufgrund des inkompletten Querschnitts erfolgte am Folgetag eine notfallmäßige Laminektomie.

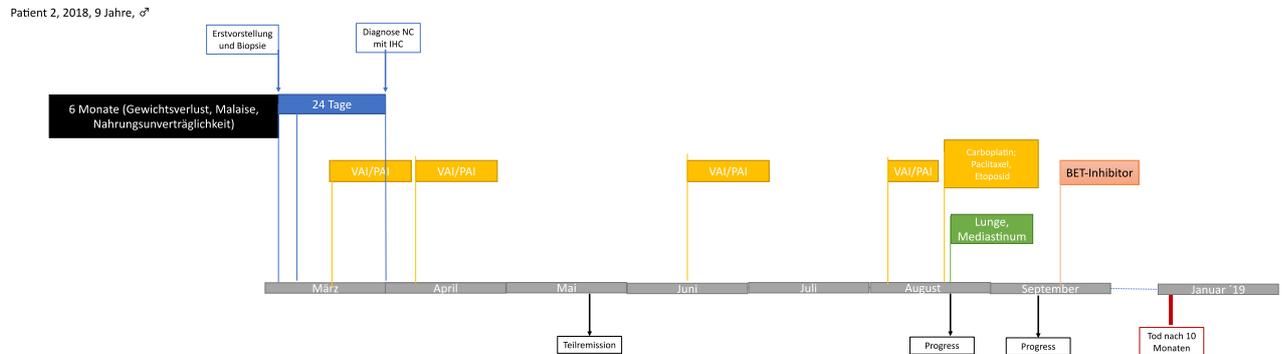
Doch nicht nur an der Wirbelsäule wurde eine Raumforderung entdeckt. Ein CT vom 13.04. ergab sowohl in der rechten Lunge, an der Skapula links und der Iris Tumormanifestationen. Auch die mediastinalen Lymphknoten zeigten sich in der Bildgebung pathologisch.

Das aus der Laminektomie gewonnene Gewebe wurde in der Pathologie untersucht, die den Verdacht auf ein Cancer of unknown primary (CUP) stellte. Es wurde mit einer Chemotherapie auf Basis von Carboplatin/Etoposid begonnen. Die endgültige Diagnose auf ein NUT-Mittellinien-Carcinom wurde Anfang Mai nachgereicht, weswegen ab dem 5. Mai eine Chemotherapie nach dem SSG IX-Schema mit VAI/PAI begonnen wurde. Zwischen den Zyklen wurde symptomorientiert bestrahlt. Insgesamt vertrug die Patientin die Therapie, auch wenn nach der Chemotherapie sowohl eine Leukopenie als auch Thrombopenie auftraten.

Leider kam es unter der Chemotherapie und Bestrahlung weiterhin zur Progression der multiplen Tumoreareale.

Im Einvernehmen mit Eltern und Tochter wurde die Therapie eingestellt und die Patientin verstarb am 15.08., vier Monate nach Diagnose.

15.3.2 Patient Nr. 2



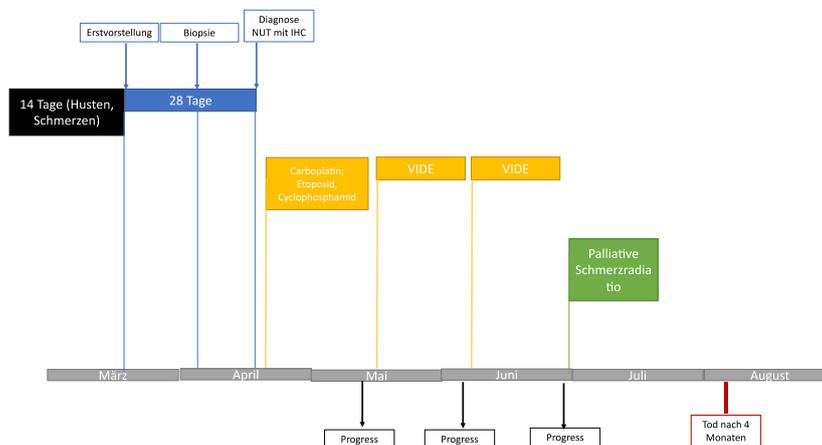
Der neunjährige Junge war zunächst im März 2018 vorstellig geworden, weil er durch deutlichen Gewichtsverlust und allgemeine Schwäche aufgefallen war, die etwa ein halbes Jahr zuvor begonnen hatten. In verschiedenen bildgebenden Verfahren wurde ein Tumor von etwa 5 cm im Bereich des Mediastinums festgestellt. Weitere Untersuchungen ergaben Befunde suspekter Lymphknoten mediastinal und zervikal, sowie den Verdacht von weiteren Herden in der Lunge und Knochenmetastasen. Zu diagnostischen Zwecken wurde dem Patienten am 02.03.2018 ein zervikaler Lymphknoten entnommen, der in der Universitätsklinik in Rostock histopathologisch untersucht wurde. Dort wurde 6 Tage später die Diagnose eines wenig differenzierten nicht-kleinzelligen Karzinoms gestellt, und die Probe mit Verdacht auf ein NUT-Karzinom an die Pathologie nach Heidelberg überwiesen, die sich dort bestätigte.

Ab dem 16.03. erhielt der Junge eine individuelle Chemotherapie mit wechselnden Blöcken VAI (Vincristin, Adriamycin, Ifosfamid) und PAI (Carboplatin, Adriamycin, Ifosfamid). In Verlaufskontrollen war während der Polychemotherapie ein deutlicher Rückgang der Befunde zu vermerken. Im Mai litt der Patient unter der Chemotherapie an Fieber, welches jedoch mit Ceftazidim und Tobramycin erfolgreich gesenkt werden konnte. Parallel zur Chemotherapie erhielt der Junge zur Behandlung der Skelettmetastasen Zoledronat, was ihm zusätzlich Erleichterung schuf, da es seine Knochenschmerzen linderte. In einer Verlaufskontrolle im August ließ sich jedoch ein Tumorprogress vermerken. Am Primärtumor war eine Größenzunahme zu verzeichnen,

zusätzlich wurden jedoch weitere Herde in der Lunge entdeckt. Daraufhin wurde die Chemotherapie auf Carboplatin, Paclitaxel und Etoposid (Schema für Lungentumore) umgestellt. Ende August wurde zusätzlich zur Chemotherapie mit der Bestrahlung des Tumorgebiets begonnen, die einmal täglich durchgeführt wurde. Bei weiterem Progress wurde ein Heilungsversuch mit zu diesem Zeitpunkt nicht zugelassenen BET-Inhibitor versucht. Doch auch unter dieser Therapie fand keine Besserung statt und trotz aller Bemühungen starb der Junge am 3.1.2019 bei palliativer Behandlung zuhause bei seinen Eltern 10 Monate nach Diagnose.

15.3.3 Patient Nr. 3

Patient 3, 2017, 17 Jahre, ♂



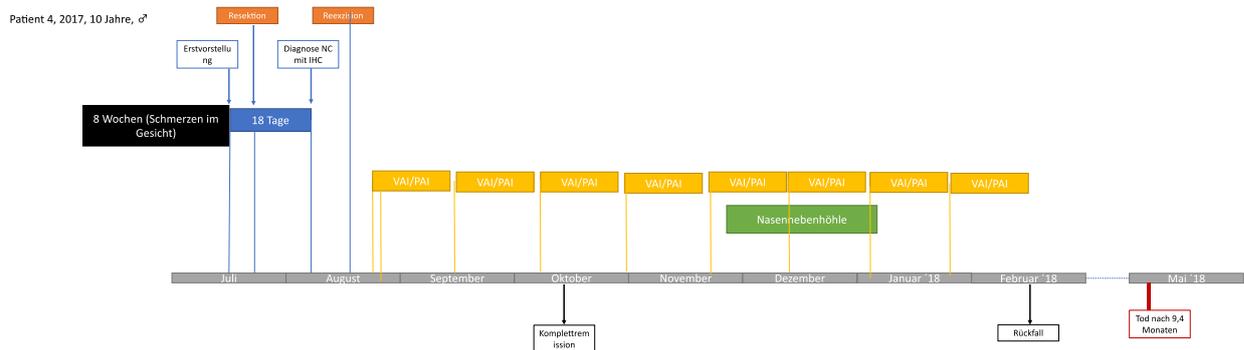
Der 17-jährige Patient wurde 3 Wochen lang wegen eines unspezifischen fieberhaften Infekts, der sich klinisch als Pneumonie rechts mit pleuritischen Schmerzen äußerte, in der Kinderklinik behandelt. Nachdem nach der Entlassung erneut Fieberschübe auftraten und sich der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte, wurde am 06.04.2017 ein ambulantes CT des Thorax durchgeführt. In diesem war eine große zentrale Raumforderung rechts mit einem kleineren Rundherd in der linken Lunge zu erkennen. Durch die Tumormasse war der rechte Hauptbronchus teilweise verlegt worden. Der junge Mann wurde daraufhin stationär aufgenommen. Nach Entnahme von Biopsien zeigte sich ein undifferenziertes Karzinom, welches wegen fehlender Organzugehörigkeit zunächst als uCUP-Syndrom klassifiziert wurde. Schon hier wurde am 07.04.2017 der Verdacht auf ein NUT-Karzinom geäußert, weswegen die Probe an das Institut für Pathologie übersandt wurde. Dort wurde die Diagnose des NUT-Karzinoms am 12.05. immunhistochemisch mithilfe des NUT-Antikörpers bestätigt.

Wegen steigender Entzündungsparameter wurde der Patient zunächst mit Piperacillin/Tazobactam behandelt, was die Entzündungsparameter jedoch nicht normalisierte. Wegen starker Schmerzen im rechten Thoraxbereich wurde der Patient früh mit Morphin behandelt. Im Verlauf fand sich ein deutlicher Pleuraerguss mit Mediastinalverlagerung nach links, weswegen eine Pleuradrainage angelegt wurde, durch die mehrere Liter Erguss drainiert wurden. Pathologische Untersuchungen des Ergusses ergaben einen malignen Befund.

Aufgrund dessen wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz die Empfehlung zum Start der Chemotherapie mit Carboplatin, Paclitaxel und Etoposid gegeben. Unter der Chemotherapie begannen die Entzündungswerte zu sinken. Jedoch war zeitgleich ein Gewichtsverlust von 10kg in 7 Tagen zu vermerken, der junge Mann litt unter starker Übelkeit und Diarrhoen, die auf eine generalisierte Mukositis schließen ließen. Am 18.05., nach Erhalt der pathologischen Bestätigung des Verdachts auf ein NUT-Karzinom wurde die Chemotherapie auf das VIDE-Schema umgestellt (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid). Zusätzlich erhielt der Patient Perfilgastrim am 23.05. Im Juni erhielt er den zweiten Kurs VIDE, beim Re-Staging ließ sich eine leichte Regression des Tumors rechts verzeichnen, während der Tumor links in seiner Größe progredient erschien. Das FDG-PET am 30.06. zeigte zusätzlich den Verdacht von ossären Metastasen im Bereich der Brustwirbelsäule und Metastasen im Bereich der Nebenniere auf. Der Progress des Tumors wurde nochmals deutlich in einem weiteren CT am 19.07., in welchem der rechte Anteil weitgehend konstant in seiner Größe imponierte, wohingegen der linke Anteil von einem Durchmesser von etwa 26 mm auf einen Durchmesser von 33 mm gewachsen war.

Es erfolgte eine palliative Bestrahlung der Thoraxwand. Der Patient verstarb Anfang August 2017, 4 Monate nach Diagnose.

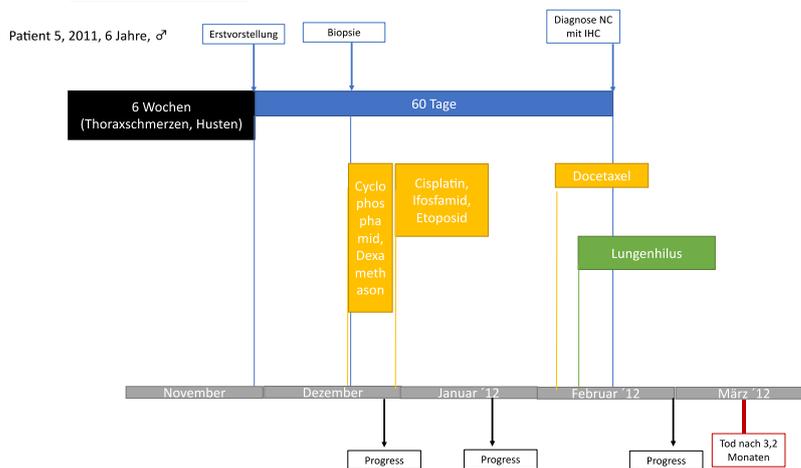
15.3.4 Patient Nr. 4



Die Symptomatik des zehneinhalb-jährigen Jungen begann erstmals mit Schmerzen im Gesicht, vor allem auf der rechten Seite. Ansonsten zeigte er keine Symptome. 8 Wochen lang wurden verschiedene Ärzte aufgesucht, bis in der Kinderklinik der Verdacht auf eine Sinusitis sphenoidalis und ethmoidalis mit Trigemimusneuralgie gestellt wurde. Der Junge wurde daraufhin mit Antibiotika behandelt. Zu diagnostischen Zwecken wurde ein cMRT durchgeführt, was jedoch keinen Hinweis auf einen Tumor lieferte. Da weder das Antibiotikum, noch Analgetika, noch der Versuch mit Gabapentin Wirkung zeigten, wurde der kleine Patient in der HNO-Abteilung einer Universitätsklinik vorgestellt. Dort wurde ein cCT, und, mit Verdacht auf eine Sinusitis, am 26.07.2017 eine Operation durchgeführt. Bei dieser wurde die Raumforderung und zum ersten Mal die Tumormasse im Bereich der Kieferhöhle erkannt, die bis in die mittlere Nasenmuschel und den Nasen-Rachen-Raum hineinragte. Die Tumormasse wurde teilweise entfernt, konnte jedoch nicht vollständig reseziert werden. Zunächst wurde der Verdacht auf ein Enthesioblastom geäußert, nach histologischen Untersuchungen wurde eine positive Reaktion des NUT-Antikörpers festgestellt und am 07.08.2017 die Diagnose des NUT-Karzinoms festgelegt. Beim Staging wurden neben Lymphknotenmetastasen im Kieferwinkel ossäre Metastasen in verschiedenen Bereichen der Wirbelsäule, dem Becken und Femur erkannt. Am 15.08.2010 wurde erneut eine Operation zur Entfernung weiteren Gewebes durchgeführt, nach der im MRT immer noch deutliche Tumorreste zu sehen waren. Es wurde entschieden, eine Chemotherapie nach dem SSG IX- Protokoll durchzuführen. So erfolgte am 23.08. der erste Block mit VAI, im dreiwöchigen Abstand folgte ein Block PAI, daraufhin wieder VAI. In einem PET-CT am 26.10 zeigten sich keine stoffwechselaktiven Herde. Am 30.10. wurde mit dem zweiten Zyklus Chemotherapie begonnen. Ab dem 21.11. begann die Bestrahlung des initialen Tumors mit Protonen im

Protonentherapiezentrum der Universitätsklinik. Es wurde mit 1,8Gy pro Tag und bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy, mit einer Boosterung des Tumorrests bis zu einer Dosis von 54 Gy bestrahlt. Parallel dazu wurde weiterhin die Chemotherapie durchgeführt, jedoch mit einer Dosisreduktion von 30 % und ohne Adriamycin wegen gleichzeitig stattfindender Radiotherapie. Unter der Behandlung entwickelte der Patient eine Dermatitis vom Grad 1-2, eine Mukositis der Nasen- und Rachenschleimhaut vom Grad 2-3, und eine nicht behandlungspflichtige Panzytopenie mit Leuko- und Neutropenie. In einer erneuten Kontrolle am 08.02. wurde im PET-CT jedoch erneut ossäre Metastasen detektiert. Aufgrund des Rückfalls wünschten die Eltern des Kindes keine weitere kurative Behandlung. Der Junge verstarb Anfang Mai 2018.

15.3.5 Patient Nr. 5

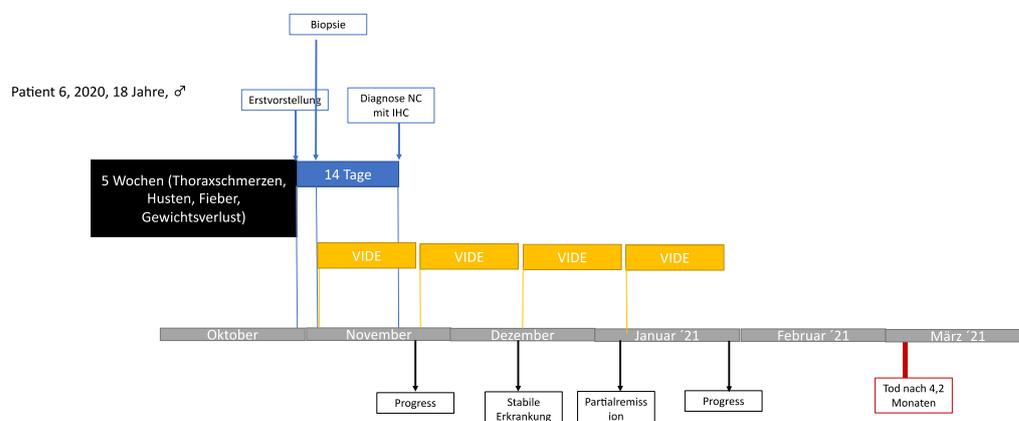


Der Patient, geboren am 24.04.2005, wurde im Oktober 2011 das erste Mal vorstellig. Er klagte über Thoraxschmerzen und Husten und wurde im Verlauf 3 mal aufgenommen und mit V.a. Pneumonie behandelt. Erst am 30.11. wurde eine Bronchoskopie durchgeführt, die jedoch den Verdacht auf ein entzündliches Geschehen im Bereich des rechten Mittellappens nahelegte. In einer weiteren Bronchoskopie eine Woche darauf zeigte sich ein deutlicher Progress des Geschehens, was erstmalig den Verdacht auf ein Malignom aufwarf. Der Junge wurde mehrfach thorakoskopisch therapiert, was jedoch erst am 21.12.2011 zum histopathologischen Befund eines malignen Malignoms führte. Der kleine Patient erhielt am 23.12. eine erste Notchemotherapie mit Cyclophosphamid und Dexamethason bzw. Chemotherapie nach MAKEI-Schema in Orientierung an die Behandlung bei Keimzelltumoren. Nach initial gutem Ansprechen der Chemotherapie wurden nach zwei PEI-Blöcken jedoch ein eindeutiger Progress festgestellt, der sich zum

einen durch massives klinisches Wachstum aber in diesem Fall auch in Zunahme des laborchemischen Parameters AFP äußerte. Es folgte eine Bestrahlung ab dem 10.02.2012 und eine Therapieumstellung auf Docetaxel, doch auch hier zeigte sich nach initialem Ansprechen ein Tumorprogress. Zusätzlich wurden multiple Knochenmetastasen nachgewiesen. Ende Februar wurde auch die Diagnose NUT-Karzinom histologisch mittels Immunhistochemie bestätigt.

Nach dem Befund der Knochenmetastasen wurden weitere Therapieversuche unterlassen. Der Patient wurde im Verlauf von seinen Eltern Zuhause betreut und verstarb Mitte März 2012.

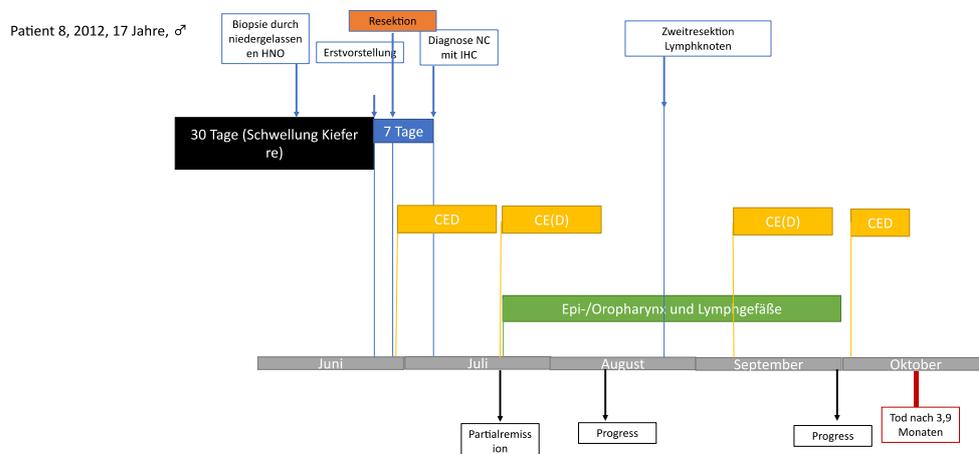
15.3.6 Patient Nr. 6



Der 18-jährige Patient wurde erstmals Ende Oktober 2020 vorstellig. Seit etwa 5 Wochen litt er unter Reizhusten, intermittierenden Schmerzen im rechten Hemithorax und an Fieber. Auch hatte er in den vorangegangenen 5 Wochen 4 kg an Gewicht abgenommen. Am Tag der Aufnahme im regionalen Krankenhaus wurde in einer endosonographischen transösophagealen Punktion die Erstdiagnose eines gering differenzierten, hochproliferativen Plattenepithel-Karzinoms gestellt. Im Thorax-CT ließ sich auch eine Raumforderung erkennen, die den Verdacht des Malignoms bestätigte. Ab dem 4.11. folgte die Übernahme eines onkologischen Klinikums, in der am 05.11. eine Biopsie entnommen wurde. Die ersten histopathologischen Befunde ergaben den Verdacht eines malignen, kleinzelligen anaplastischen Tumors. Zwei Tage nach der ersten histopathologischen Befundung wurde mit einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid begonnen. Die Diagnose des NUT-Carcinoms wurde erst später gestellt (05.11.). Nach erneuter Biopsie wurde die Chemotherapie gewechselt und nun nach dem EWING-Protokoll 2008, also VIDE Schema durchgeführt. Es folgten vier Zyklen

Chemotherapie. Nach dem ersten Zyklus zeigte sich noch eine leichte Progredienz, wohingegen nach dem zweiten Zyklus schon eine leichte Remission zu verzeichnen war. Insgesamt wurde die Chemotherapie gut vertragen, wobei eine Ifosfamid-Psychose auftrat und somit Ifosfamid im letzten Zyklus durch Cyclophosphamid ersetzt wurde. Nach dem 4. Zyklus wurde kam es unter der Chemotherapie erneut zum Progress, woraufhin die Therapie abgebrochen wurde. Der Patient verstarb Anfang März 2021 an den Folgen einer Pneumonie.

15.3.7 Patient Nr. 8



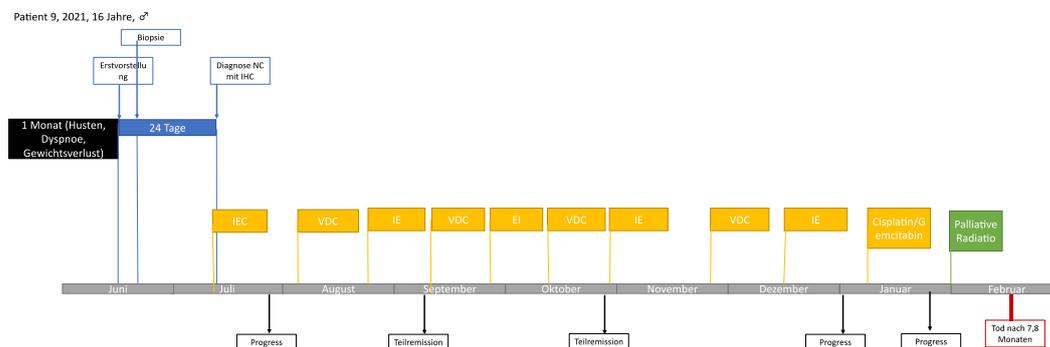
Bei dem 17-jährigen Jungen war eine Schwellung im Kieferbereich aufgefallen. Von einem niedergelassenen HNO-Arzt wurde er daraufhin bei Verdacht auf eine Glandula submandibularis-Infektion antibiotisch behandelt. Als keine Besserung eintrat, wurde in einem lokalen Krankenhaus eine zweiwöchige Therapie mit Penicillin eingeleitet, die jedoch auch keine Besserung mit sich brachte. Es wurde eine Biopsie entnommen, durch die sich der Verdacht eines schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinom äußerte, woraufhin der Junge in ein größeres Zentrum überwiesen wurde. Von der Referenzpathologie wurde bereits eine Woche nach Diagnosestellung des undifferenzierten Karzinoms der Verdacht auf ein NUT-Mittellinienkarzinom gestellt, woraufhin das Material sofort nach Boston zu Dr. French geschickt wurde.

Der Patient klagte nun zusätzlich über Schluckbeschwerden und die Nahrungsaufnahme war erschwert.

Es zeigte sich, dass der Primärtumor bereits in der Lunge links infra- und perihilar Metastasen gebildet hatte. Es wurde eine Polychemotherapie nach dem CED-Schema (Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin) eingeleitet. Während des ersten Blocks der

Chemotherapie entwickelte der 17-Jährige Fieber, woraufhin mit einer antibiotischen Therapie begonnen wurde. Es konnten *Enterobacter cloacae* im Trachealsekret festgestellt werden. Die Infektion war mit der antibiotischen Therapie jedoch in den Griff zu bekommen. Während des ersten Blocks der Therapie war bereits ein Stillstand des Tumorwachstums und ein Rückgang der zervikalen Schwellung zu verzeichnen. Während des zweiten Blocks Chemotherapie wurde der Tumor zusätzlich mit einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bestrahlt, weswegen Doxorubicin als dritte Substanz der Polychemotherapie weggelassen wurde. Vor dem 3. Block der Chemotherapie wurde eine deutliche Größenzunahme (größter Durchmesser mittlerweile 9 cm) der pulmonalen Metastasen festgestellt, weswegen der Patient zwei Monate nach Beginn der Polychemotherapie eine erweiterten Pneumektomie mit mediastinaler Lymphadenektomie unterzogen wurde. Es erfolgten zwei weitere Blöcke CED, die jedoch nicht zu einer Besserung führten. Der Patient entwickelte eine zunehmende rechtskardiale Insuffizienz und starb 4 Monate nach Erstvorstellung.

15.3.8 Patient Nr. 9



Der 16-jährige Jugendliche litt ab Mai 2021 an Husten und Dyspnoe, was zunächst als bronchiale Hyperreagibilität interpretiert und als solche behandelt wurde. Da der Husten sich unter der Therapie jedoch nicht besserte und er zusätzlich an Gewicht verlor, suchte der junge Patient am 18. Juni die Notaufnahme auf, wo eine Röntgenaufnahme des Thorax vorgenommen wurde. In diesem fiel eine große tumoröse Masse im rechten Hilus auf, die etwa eine Größe von 10 x 11 x 11,5 cm aufwies. Auch habe der Tumor laut der Bildgebung umgebende Strukturen infiltriert. So seien bereits die Vena cava superior, die rechte Lungenarterie und über die rechte Lungenvenen auch der linke Vorhof betroffen. Der Patient erhielt Kortison, Codein zur Schmerzkontrolle, bronchienerweiternde

Behandlung und zusätzlich 7 Tage antibiotische Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure.

Nach der ersten Feinnadelbiopsie wurde vermutet, dass es sich bei dem Prozess um ein lymphoproliferatives Geschehen handele. Die Probe wurde auf ein Ewing-Sarkom getestet, die dazugehörigen Analysen lieferten jedoch kein positives Ergebnis. In einem PET-CT wurden neben dem Herd in der Lunge Knochenläsionen entdeckt, die den Verdacht auf ein malignes Geschehen nahelegten. In einem weiteren CT am 11.07. wurde eine Tumorprogression festgestellt, der Tumor habe sich in alle Richtungen etwa einen Zentimeter weiter ausgebreitet, auch seien nun beide Vorhöfe betroffen, der linke Hauptbronchus sei zusätzlich leicht stenosiert. Insgesamt sei das Mediastinum weiter nach links verlagert worden.

Am 07.07. wurde eine Knochenmarksbiopsie entnommen, welche letztendlich am 12.07. zur Diagnose des NUT-Karzinoms führte. Mehr als 90 % der entnommenen Zellen zeigten in der Immunhistochemie eine Färbung für NUT. Es wurde entschieden, eine Chemotherapie nach dem EuroEwing 2012-Schema (Ifosfamid, Etoposid) durchzuführen. Da sich der Patient vor der pathologischen Diagnose klinisch jedoch sehr verschlechtert hatte und ein rapides Tumorwachstum zu verzeichnen war, war am 11.07. jedoch schon eine Dosis Cisplatin von 100mg/m^2 verabreicht worden. Es folgten 9 Zyklen Chemotherapie jeweils im Abstand von etwa zwei Wochen, Ifosfamid/Etoposid in Wechsel mit Vincristin, Doxorubicin und Cisplatin. Der junge Patient litt nach beinahe allen Zyklen an Neutropenie, die sich in Fieber und Pneumonien, aber auch Mukositis äußerte, weswegen er über den gesamten Zeitraum hinweg häufig mit Antibiotika und Fungiziden supportiv behandelt wurde. Auch ereignete sich aufgrund der Ifosfamid-Therapie ein Krampfgeschehen.

Zunächst ließ sich nach dem 3. Zyklus im August 2021 eine Remission verzeichnen, weswegen die Chemotherapie fortgesetzt wurde. Auch nach dem 5. Zyklus zwei Monate später wurde das PET-CT noch als Remission gewertet, obwohl bei zwar geringerem Volumen der Metabolismus wieder stärker war als in der Bildgebung zuvor. Nach dem 9. Zyklus war der Progress nun aber deutlich. Zum Progress im Primärtumor wurden nun auch suspekte Befunde im Bereich der Tibia entdeckt. Es wurde daraufhin im Januar 2022 mit einer neuen Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin begonnen. Der Progress konnte auch durch diese Medikation nicht aufgehalten werden. Das massive lokale

Tumorwachstum führte zu einem Vena-Cava-Syndrom, der Tumor wurde zur Symptomkontrolle mit 8 Gy bestrahlt. Da die Radiatio jedoch nicht den gewünschten Effekt erzielte, wurde eine Angioplastie mit Stentimplantation durchgeführt, welche die obere Einflusstauung deutlich minderte. Nach weiteren Tagen des Leidens und Schmerzes starb der 17-Jährige Mitte Februar 2022 aufgrund des Progresses des metastasierten Karzinoms nach sieben Monaten nach Erstdiagnose.