

Образования надпочечников в педиатрической практике

Расширенный реферат статьи Lalli E., Figueiredo B.C. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors // Front Endocrinol (Lausanne), 2015, Vol. 6, 23.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской

В педиатрической практике образования надпочечников встречаются довольно редко и в основном ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени (Li-Fraumeni syndrome), причиной которого являются мутации гена-супрессора опухолевого роста TP53. Заболевание характеризуется высокой частотой различных типов злокачественных опухолей. Образования надпочечников у детей чаще всего встречаются в южной части Бразилии, поскольку именно в этом регионе самая высокая распространенность специфической мутации TP53 (R337H). Эпидемиологические и молекулярные исследования показывают, что образования надпочечников у детей развиваются из фетального надпочечника.

Морфогенез надпочечников и их функционирование во внутриутробном и постнатальном периоде

Надпочечники постоянно претерпевают изменения от эмбрионального периода до старости. У человека закладка надпочечников происходит на 3–4-й неделе эмбрионального развития в виде утолщений целомического эпителия, выстилающего брюшную полость. На 4–6-й неделе происходит пролиферация и миграция клеток целомического эпителия с последующей дифференцировкой коры надпочечника на 8–10-й неделе гестации на две зоны: внутреннюю — фетальную и внешнюю — дефинитивную. Мозговая часть надпочечников закладывается на 7–8-й неделе внутриутробного периода. Из нервного гребешка выселяются нейробласты, внедряются в образующийся надпочечник, пролиферируют и дают начало мозговой части надпочечников [1]. С 9-й недели гестации надпочечники окружены капсулой, представляющей собой часть мезодермы. У зародыша клетки надпочечника характеризуются крупными размерами и содержат большое количество липидов. Эти клетки синтезируют фермент CYP17, что сопровождается высокой продукцией ДГЭА и ДГЭА-С. В плаценте эти гормоны метаболизируются до эстрогенов, что играет важную роль в поддержании беременности [1, 2]. К кон-

цу второго триместра переходная зона дифференцируется между дефинитивной и фетальной зоной, в которой начинает экспрессироваться HSD3B2, запускающий синтез собственного кортизола плода. К окончанию беременности HSD3B2 начинает экспрессироваться и в дефинитивной зоне, где инициирует синтез альдостерона. Основная пролиферация клеток в надпочечниках плода происходит во внешней дефинитивной зоне, с последующей миграцией клеток к центру и дифференцировкой в клетки фетальной зоны. Позже в центре надпочечников происходит апоптоз этих клеток. Как показали исследования на мышах, такая дифференцировка клеток коры надпочечников продолжается в течение всей жизни [3–5].

После рождения происходит быстрое ремоделирование коры надпочечников. Вследствие апоптоза фетальной зоны надпочечники значительно уменьшаются в размерах. Происходит быстрая дифференцировка клеток с образованием клубочковой, пучковой и сетчатой зон, которые характерны для надпочечников взрослого человека [1]. Нарушение этого процесса может привести к развитию цитомегалической формы врожденной гипоплазии коры надпочечников, причиной которой является мутация гена NR0B1 (DAX-1) [6]. Исследования, проведенные у недоношенных, показали, что роды сами по себе приво-

дят к инволюции надпочечников плода [7], что свидетельствует о тесной связи между плацентой и надпочечниками плода. Примечательно, что такие же изменения коры надпочечников после родов происходят и у новорожденных мышшей, для которых характерно примыкание внутренней зоны к мозговому слою (зоне X) [8]. Эти особенности регрессируют после наступления полового созревания у мужчин и после первой беременности у женщин.

В связи с регрессированием фетальной зоны продукция ДГЭА /ДГЭА-С снижается, однако вновь усиливается в возрасте 8 лет. Это явление называется адренархе и сопровождается полной дифференцировкой ретикулярной зоны, в которой вместо HSD3B2 экспрессируется CYP17. В ретикулярной зоне активность CYP17 приводит к выраженному повышению активности 17,20-лиазы выше 17 α -гидроксилазы, чего не происходит в пучковой зоне. Вероятно, это объясняется усилением фосфорилирования серина и увеличением количества цитохрома b5 (CYPB5), который посредством аллостерической стимуляции повышает активность 17,20-лиазы CYP17 [9]. Уровень ДГЭА/ДГЭА-С продолжает увеличиваться вплоть до зрелого возраста, а затем прогрессивно снижается, достигая уровня периода пре-адренархе к 9-й декаде жизни, происходит атрофия сетчатой зоны, наступает так называемая адренопауза [10].

Образования надпочечников у детей и взрослых: сходства и отличия

Образования надпочечников являются одними из самых распространенных новообразований у человека и в большинстве случаев обнаруживаются случайно (инциденталомы) при проведении различных визуализирующих исследований, не связанных с заболеваниями надпочечников. Эти образования, как правило, не прогрессируют и характеризуются благоприятным прогнозом. Совсем по-другому обстоят дела с адренокортикальным раком (АКР). Случаи АКР достаточно редки, заболеваемость составляет 0,7–2 случая на 1 млн населения в год. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет, чаще развивается у женщин [11]. Подозрительные образования надпочечников можно при возникновении признаков, указывающих на их гормональную активность (синдром Кушинга, гиперандрогения), и/или при наличии локальных симптомов (боль, дискомфорт в животе). Прогноз при АКР достаточно неблагоприятный, 5-летняя выживаемость составляет около 40 %, которая в большей степени зависит от стадии опухоли на момент постановки диагноза. Некоторые гистопатологические параметры могут указывать на худший прогноз (например, индекс Ki-67 > 10 % или Weiss score 3) [11].

Образования надпочечников у детей младше 15 лет встречаются довольно редко. Во всем мире заболеваемость составляет 0,3 случая на 1 млн в год. Чаще всего заболевают дети младше 5 лет и старше 10 лет. В подавляющем большинстве случаев наличие образования надпочечников у детей начинают подозревать при возникновении вирилизации, которое может сочетаться с синдромом Кушинга. Пятилетняя выживаемость у детей после обнаружения образования надпочечников выше, чем у взрослых, и составляет 50 %. К благоприятным прогностическим факторам относят-

ся молодой возраст (младше 4 лет), I стадия заболевания в момент постановки диагноза, вес образования 200 г, объем образования менее 200 см³ и наличие только признаков вирилизации [12]. Важно помнить, что оценка степени малигнизации по системе Weiss score у детей не используется [13–15] (таблица). Злокачественные образования у детей часто встречаются в рамках различных врожденных дефектов [16], что, вероятно, объясняется дегенерацией тканей во время онтогенеза. Типичным примером являются два генетически детерминированных синдрома: Беквита-Вилдеманна и Ли-Фраумени.

1. Для синдрома Беквита-Вилдеманна характерно сочетание гиперплазии надпочечников и злокачественных новообразований различной локализации. Синдром характеризуется чрезмерно быстрым ростом, макросомией, макроглоссией, органомегалией. Болезнь связывают с дефектом гена 11p15 [17], что приводит к избыточной продукции ИФР2. У детей с образованиями надпочечников часто обнаруживается потеря гетерозиготности участка гена 11p15, сопровождающаяся избыточной экспрессией ИФР2 с отцовской аллели. Точно так же ИФР2 экспрессируется в больших количествах в надпочечниках плода, где играет важную роль в регуляции пролиферации и синтеза стероидных гормонов [1]. У взрослых с образованиями надпочечника избыточная продукция ИФР2 и дефект участка 11p15 являются маркерами его злокачественности [21, 22]. У мышей сверхэкспрессия ИФР2 в тканях надпочечников приводит к их гиперплазии [23, 24].

2. Опухоли надпочечников являются отличительной чертой синдрома Ли-Фраумени, характеризующегося развитием множественных злокачественных образований вследствие герминативной мутации гена TP53 — супрессора опухолей

[25, 26]. Этот ген кодирует p53-фактор транскрипции, играющий ключевую роль в сохранении целостности генома и активации апоптоза клеток, несущих поврежденные ДНК [27]. У зародышей было установлено, что при синдроме Ли-Фраумени имеется большое количество различных вариантов копий ДНК, что предрасполагает к возникновению рака [28]. Обнаружение у ребенка образования надпочечника является абсолютным показанием к поиску мутации гена TP53 у него и у его родителей, также необходима будет консультация генетика. У взрослых с адренокортикальным раком герминативная мутация TP53 встречается гораздо реже [29, 30] (таблица). Высокая распространенность образований надпочечников у детей с синдромом Ли-Фраумени свидетельствует о том, что для физиологического регресса ткани надпочечников в постнатальном периоде необходимо нормальное функционирование p53 (рис. 1). При отсутствии p53 при пролиферации надпочечников могут накапливаться генетические изменения (например, сверхэкспрессия NR5A1 [31, 32]; см. ниже). Такое усиление пролиферативного потенциала может способствовать появлению дополнительных генетических изменений, что в конечном счете приводит к клональной экспансии и онкогенезу [33].

При классическом синдроме Ли-Фраумени в результате мутации TP53 полностью выпадает функция белка. В этих случаях риск развития злокачественных новообразований составляет 100 %. При неполной пенетрантности мутантных аллелей TP53 риск развития злокачественных новообразований меньше [34]. Ярким примером такой ситуации является южная часть Бразилии, где распространенность образований надпочечников у детей в 15 раз выше, чем в остальном ми-

Таблица. Сходства и различия образований надпочечников у детей и взрослых			
	Дети с образованиями надпочечников	Взрослые с АКР	Ссылки
Пик заболеваемости, возраст	3–4 года	40–50 лет, пик продолжается до 60 лет	10, 11, 26
Клинические проявления	В большинстве случаев вирилизация иногда может сочетаться с синдромом Кушинга	Синдром Кушинга или гипертензия, иногда может сочетаться с вирилизацией	10, 11
Распространенность	Во всем мире: 0,3 случая на 1 млн в год, в Южной Бразилии: 3,4–4,2 случая на 1 млн в год	0,7–2 случая на 1 млн в год для АКР	10, 11
Наиболее распространенные геномные изменения	Потеря гетерозиготности 11p15LOH; добавление 9q34; потеря 4q34	Сложный паттерн	46, 70–74, 86–92
Генетические синдромы			
синдром Ли-Фраумени	> 50 %	Спорадическая герминативная мутация TP53	26, 29, 30
эндемическая герминативная мутация TP53 R337H (Бразилия)	> 93 %	< 20 %	10
синдром Беквита-Вилдеманна	Да	Нехарактерен	17, 47
семейный аденоматозный полипоз	Нехарактерен	Да	47, 48
MEN1	Нехарактерен	Да	47, 49
синдром Линча	Нехарактерен	Да	47, 50
нейрофиброматоз 1 типа	Нехарактерен	Да	47, 51
Прогностические факторы			
weiss score	Низкий	Высокий	13–15
индекс Ki-67	Неизвестно	Высокий	11
Прогностические факторы			
TP53 мутация	Нет (герминативная мутация)	Да (соматическая мутация)	26, 29, 30
сверхэкспрессия ИФР2	Нет	Да	18–22
снижена экспрессия NOV	Нет	Да	19, 52
сверхэкспрессия SF-1	Нет	Да	31, 78, 81, 82
снижена экспрессия HLA 2 класса	Возможно	Нет	19, 22
экспрессия DLGAP5-PINK1	Нет	Да	54, 56
экспрессия BUB1B-PINK1	Нет	Да	54, 56
Вовлеченные сигнальные пути			
ИФР2	Да	Да	18–22
p53/Rb	Да (TP53 мутации)	Да (TP53/CDKN2A/RB1 мутации)	26, 57, 66, 85
Бета-катенин	Да (CTNNB1 мутации)	Да (CTNNB1/ZNRF3 мутации)	57, 66, 85
Ремоделирование хроматина	Да (ATRX мутации)	Да (MEN1/DAXX/ATRX/MED12/TERT мутации)	66, 85

ре [10]. Это явление объясняется специфической герминативной мутацией TP53 (R337H) [35, 36], распространенность которой на этой части планеты достаточно высока (0,3 %). Полная пенетрантность этой мутации у детей составляет 2 % случаев [37]. Однако мутация TP53 R337H в рамках синдрома Ли-Фраумели ассоциирована и со злокачественными образованиями других органов [38–41], поэтому точные данные по пенетрантности до сих пор неизвестны. R337 представляет собой замену остатка аргинина в С-концевом домене p53 на гистидин, что дестабилизирует образование тетрамера p53 при повышенной температуре и pH [42]. Обнаружено, что эффект основателя является основной причиной распространения мутации TP53 R337H в южной Бразилии [43, 44]. У всех носителей му-

тации имеется около 0,5 млн пн. одинаковых по происхождению гаплотипа в 17p13, включающих ген TP53, несущий мутацию [45, 46]. Скрининг новорожденных и обследование носителей мутации TP53 R337H в штате Парана показал свою эффективность в выявлении образований надпочечников на ранней стадии. При этом результаты лечения у таких людей оказались лучше, чем у лиц, которым обследование не проводилось [37].

Адренокортикальный рак у взрослых, помимо редких случаев герминативной мутации TP53 [29, 30], может быть связан с другими наследственными состояниями [47]: семейным аденоматозным полипозом [48], синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа [49], синдромом Линча [50] и нейрофиброматозом 1 типа [51] (таблица).

Геномные исследования у детей и взрослых с образованиями надпочечников

Отличие детей с образованиями надпочечников от здоровых сверстников заключается в наличии у них неконтролируемой кластеризации, базирующейся на профиле генной экспрессии [19]. Как сообщалось ранее, ИФР2 это единственный ген, для которого характерна самая высокая экспрессия у детей с образованиями надпочечников, в то время как экспрессия генов участка 11p15 материнской аллели (KCNQ1, CDKN1C) самая низкая. Эти данные согласуются с потерей гетерозиготности 11p15 в этих опухолях с сохранением отцовской аллели и потерей материнской аллели [18, 20]. Также у детей с образованиями надпочечников нарушена регуляция генов, име-

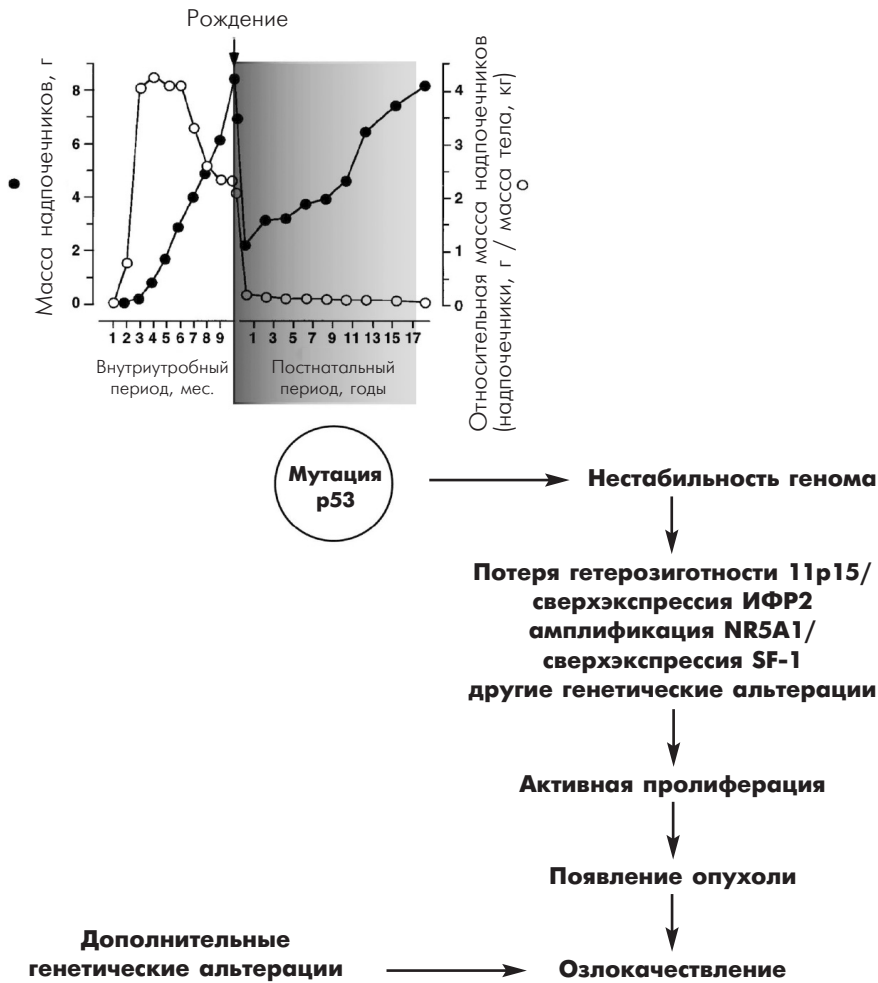


Рис. 1. Роль TP53 в физиологическом ремоделировании надпочечников в раннем постнатальном периоде и патогенезе образования опухолей надпочечников у детей. Окно чувствительности (с ранним пиком, выделено серым цветом) надпочечников к нарушенной функции p53 в первые годы после рождения, когда происходит физиологическая инволюция надпочечников. Мутантный p53 может способствовать геномной нестабильности, что может привести к потере гетерозиготности в 11p15 и добавлению/амплификации NR5A1, способствуя более быстрому росту и образованию опухоли. Дополнительные генетические изменения могут привести к злокачественности. График общего веса надпочечников представлен черными кружками, отношение веса надпочечников к весу тела обозначено белыми кружками [1]

ющих отношение к рецепторам фактора роста и метаболизму митоген-активированной киназы. Поэтому одним из способов лечения может являться воздействие на эти сигнальные пути.

Более того, у детей с образованиями надпочечников сам HSD3B2-фермент, участвующий в синтезе альдостерона и кортизола и синтезируемый в клубочковой и сетчатой зоне коры надпочечников взрослого человека, и его регуляторы транскрипции NR4A1 и NR4A2 снижены, что подтверждает их происхождение

из фетального надпочечника. Также эту гипотезу подтверждает тот факт, что профили генной экспрессии у детей с образованиями надпочечников хорошо коррелируют с таковыми в фетальном надпочечнике.

Другим геном, экспрессия которого подавлена у детей с образованиями надпочечников, является ген NOV, который кодирует секрецию различных белков, обладающих проапоптотическим действием на клетки аденокортикального рака [52]. В своем исследовании West [19] выделил 52

различных гена, отличающих доброкачественное образование надпочечника от злокачественного. Они включают некоторые транскрипты, кодирующие молекулы II класса гистосовместимости, снижение экспрессии которых позволяет избежать иммунной атаки, что может внести свой вклад в развитие злокачественности. Поскольку на сегодняшний день маркеров злокачественности нет, то для подтверждения указанных фактов необходимо проведение крупных исследований. Однако последним иммуногистохимическим исследованием не удалось обнаружить соответствие между иммунореактивностью HLA второго класса и наличием злокачественных образований надпочечников у детей [53].

Reunies в своем исследовании показал, что у взрослых с образованиями надпочечников неконтролируемая кластеризация профилей генной экспрессии позволяет выделить две группы — так называемые C1 и C2 [54]. C1 группу можно разделить на две подгруппы — C1A и C1B, с неблагоприятным и благоприятным исходом соответственно. Похожие результаты были получены и в других независимых исследованиях [55], подтверждающих, что сверхэкспрессия ИФР2 у взрослых ассоциирована с аденокортикальным раком.

По результатам генной экспрессии двух генов DLGAP5/PINK1 и молекулярному предиктору (BUB1B/PINK1) выживаемости пациентов с аденокортикальным раком Reunies удалось определить ключевые признаки злокачественности [54]. Примечательно, что эти молекулярные маркеры являлись прогностическими факторами у взрослых, проживающих в южной Бразилии, а не у детей [56] (таблица). Дальнейшие исследования показали, что опухоли, входящие в C1A группы, могут быть разделены на две подгруппы, каждая из которых несет либо мутацию TP53, либо мутацию CTNNB1 (бета-катенин), а также третью

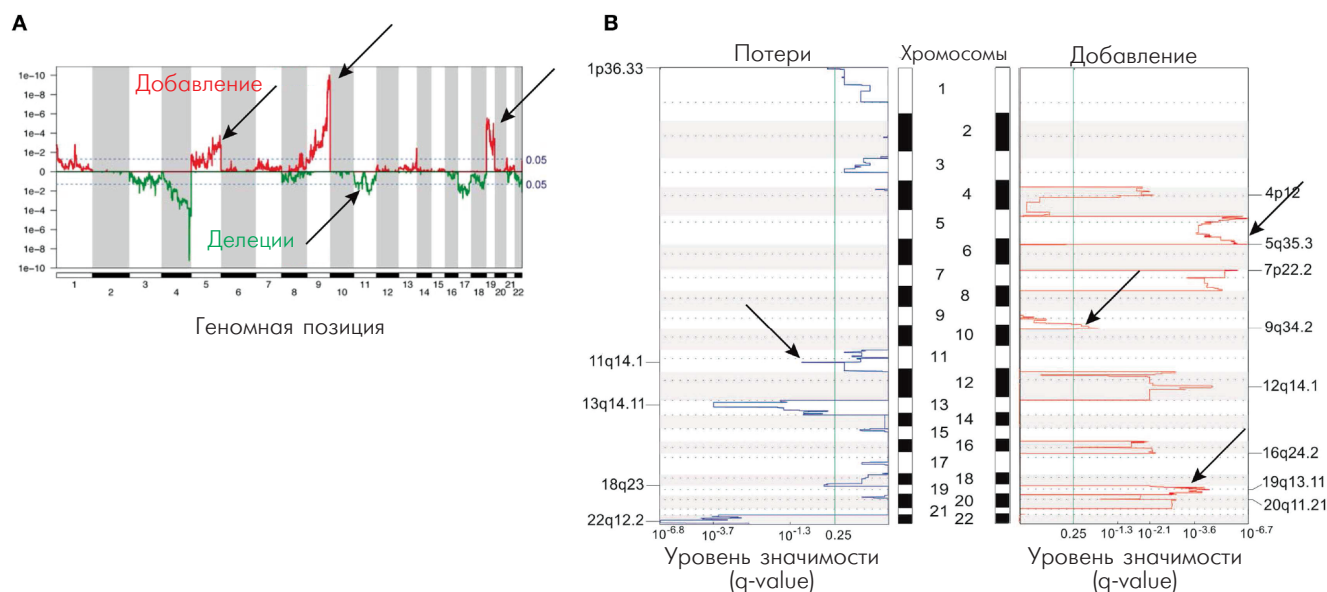


Рис. 2. Сходства и отличия геномного профиля детей и взрослых с образованиями надпочечников. (А) Геномные изменения у детей с образованиями надпочечников. (В) Геномные изменения у взрослых с АКР. Общие участки добавления (chr. 5, 9q, 19) и потерь (chr. 11) указаны стрелками [46, 91]

подгруппу с неизвестной мутацией [57]. В исследованиях на мышах также показано участие в патогенезе аденокортикального рака активации сигнального пути бета-катенина [23, 24, 58, 59].

У детей и взрослых с образованиями надпочечников экспрессируются разные наборы микроРНК

На сегодняшний день опубликовано только одно исследование, в котором проводилась оценка профиля экспрессии мРНК у детей с образованиями надпочечников. Было обнаружено, что у детей с образованиями надпочечников экспрессируется другая подгруппа мРНК при сравнении со здоровыми сверстниками [60]. В эту подгруппу входят miR-99a и miR-100, экспрессия которых снижена у детей с образованиями надпочечников, mTOR. Эта подгруппа ассоциирована с белком pargor клеточной линии коры надпочечников. Синтез этих белков повышен у детей с образованиями надпочечников, и их блокада с помощью фармакологических агентов значительно уменьшает пролиферацию кле-

ток аденокортикального рака [60–63]. Эти данные свидетельствуют о важной роли miR-99a и miR-100 в модуляции сигнального пути факторов роста через ИФР — 1Р — mTOR при аденокортикальном раке у детей.

Другие исследования были посвящены изучению экспрессии профиля мРНК у взрослых с аденокортикальным раком. Была обнаружена сверхэкспрессия miR-483-5p и/или -3p, ген которых расположен в интроне ИФР2 и обладает независимым онкогенным потенциалом [65]. Экспрессия miR-483-3p повышена у детей с АКР [60]. К другим мРНК, играющим схожую роль у детей и взрослых с АКР, относятся miR-503 (высокая экспрессия), miR-195, miR-214 и miR-375 (низкая экспрессия). В недавно опубликованном интегративном анализе геномных изменений у взрослых с АКР [66] обнаружена высокая экспрессия мРНК, принадлежащих к кластеру мРНК-506-514 на хромосоме Xq27, и низкая экспрессия кластера мРНК DLK1-MEG3 на хромосоме 14q (C1B; см. следующий раздел). На сегодняшний день ведется поиск по использованию циркулирующих мРНК как биомаркеров злокачественности АКР [67–69].

Полногеномные исследования выявили ключевые драйверы онкогенеза у детей и взрослых с образованиями надпочечников

Первые исследования генома у детей с образованиями надпочечников с помощью сравнительной геномной гибридизации выявили паттерны повторяющихся добавлений и потерь [70–72]. К одному из самых частых изменений, которое встречается практически у всех детей с образованиями надпочечников, относится добавление/копирование 9q34. Такие же изменения были обнаружены и у взрослых [73, 74]. В непосредственной близости от этой области хромосомы (9q33) располагается ген (NR5A1), кодирующий фактор транскрипции SF-1, который регулирует развитие коры надпочечников и половых желез [75, 76]. Дальнейшие исследования показали, что для большинства бразильских детей с образованиями надпочечников характерна высокая активность гена NR5A1 и сверхэкспрессия белка SF-1 [31, 77, 78]. Интересно, что белок SF-1 избыточно экспрессируется даже в случаях низкой амплификации гена [31, 78].

В исследованиях на клеточных линиях человека и трансгенных мышей был показан дозозависимый эффект SF-1 в усилении пролиферации клеток коры надпочечников [32, 79, 80]. У детей с образованиями надпочечников часто встречается сверхэкспрессия SF-1, не связанная со злокачественностью [31, 78] (**рис. 1**). У взрослых с образованиями надпочечников сверхэкспрессия SF-1 встречается реже [78] и является неблагоприятным прогностическим фактором [81, 82] (**таблица**). Примечательно, что, воздействуя на активность SF-1, можно снизить пролиферацию раковых клеток коры надпочечников [83], поэтому этот фактор транскрипции может стать новой терапевтической целью в лечении образований надпочечников.

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов у бразильцев и всех остальных лиц выявил повторяющиеся геномные изменения у детей с образованиями надпочечников [46]. Наиболее часто встречается потеря 4q34, добавление 9q33-q34 и 19p, потеря гетерозиготности всей хромосомы 17 (скрытая мутация TP53) и 11p15 (скрытая мутация ИФР2). Число фокальных делеций на 4q34 определяет общий участок делеций, окруженный некодирующим геном LINC00290. Следует также отметить, что степень распространения добавления 9q33-Q34 показывает, что другие гены, лежащие в телометрическом положении по отношению к NR5A1, также могут играть важную роль в патогенезе образований надпочечников. Кроме того, выделены фокальные амплификации и гомозиготные делеции известных онкогенов (MYC, MDM2, PDGFRA, KIT, MCL1, BCL2L1) и опухолевых супрессоров (TP53, Rb1, RPN3AL). Геномные профили небразильских опухолей с мутантным TP53 (кроме R337H) были схожи с бразильскими опухолями. Однако для опухолей с диким TP53 были характерны другие геномные изменения — скрытые мутации встречались реже перестроек. В 50 % опухолей дикого

типа TP53 обнаружена единственная перестройка *copy-neutral* потери гетерозиготности импринтированной области на 11p15, что указывает на важную роль этого региона в развитии образований надпочечников.

Разнообразие геномных изменений во всем мире у детей с образованиями надпочечников оценивалось в IРАСТР [84], в котором исследовался весь экзом, геном и РНК-секвенирование [85]. В работе была подтверждена потеря гетерозиготности региона 11p15 и суперэкспрессия ИФР2, частая мутация TP53, расширение копирования 9q и потеря 4q34. Сравнительная фракция мутантного аллеля однонуклеотидной вариации в *copy-neutral* регионе потери гетерозиготности с аллельным дисбалансом, было установлено, что в большинстве случаев *copy-neutral* потеря гетерозиготности хромосом 11p и 17 произошла на ранних этапах онкогенеза, что запустило рост опухоли. Другими повторяющимися генетическими изменениями у детей являются соматические мутации в генах ATRX (ДНК-геликаза) и CTNNB1. Неблагоприятный исход чаще встречается при сочетании мутаций TP53/ATRX и связанных с ними геномных нарушений, в том числе массивные структурные изменения и высокий фон уровня мутаций (**таблица**).

У взрослых с АКР исследования с использованием сравнительной геномной гибридации показали значительный геномный дисбаланс по сравнению с лицами с аденомами надпочечников и различные паттерны потери и добавления [73, 74, 86–88]. Хромосомные аберрации при АКР влияют на выживаемость в зависимости от их накопления [89]. Для карцином характерно большее число хромосомных изменений, чем для аденом [90–92]. Недавно была обнаружена активизирующая мутация каталитической субъединицы РКА, ассоциированная с кортикостеромой у взрослых [93–96]. В целом большее влияние на профиль экспрессии генов оказывает добавление

копий, чем потери [91]. Сравнение изменений генома у детей с образованиями надпочечников и взрослых с АКР представлено на **рис. 2**.

Также у взрослых с АКР проводились исследования метилома [97–99]. В зависимости от степени метилирования ДНК злокачественные новообразования можно разделить на две группы: с низким и высоким уровнем метилирования в CpG-островках (CpG island methylator phenotype, CIMP-фенотип). Эта группа гиперметилированных опухолей может быть разбита на две подгруппы: с высоким CIMP-фенотипом и низким CIMP-фенотипом. Высокий CIMP-фенотип ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [99].

Совсем недавно закончилось исследование с участием взрослых с АКР, где проводилась оценка транскриптома, мРНКома, изменение числа копий, метилома и всего экзома [66]. Результаты показали, что к основным путям, в которых происходит мутация или гомозиготная делеция, относятся бета-катенин (CTNNB1 и ZNRF3), сигнальный путь p53/Rb (TP53, CDKN2A и RB1) и ремоделирование хроматина (MEN1, DAXX, ATRX, MED12 и TERT) (**таблица**). Повторяющиеся гомозиготные делеции были обнаружены на 4q34. Такие же результаты были получены и у детей. Это исследование также показало, что имеется большое сходство среди различных видов АКР: ранее выявленные профили экспрессии генов кластеров (C1A, C1B, и C2) [54] сильно коррелируют с подгруппами, разделенными по метилированию ДНК и экспрессии мРНК, скорости мутаций и изменениям ключевых молекулярных путей.

Перспективы

Образования надпочечников у детей характеризуются большим разнообразием, чем у взрослых, в отношении происхождения, клинических проявлений, молекулярных изменений и прогноза. Основными направлениями будущих

исследований должен стать поиск генетических и экологических факторов, модулирующих пенетрантность образований надпочечников у носителей мутаций герминативной мутации TP53, выявление надежных биомаркеров злокачественности, проведение клинических исследований по таргетной терапии [100].

Литература

- Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex // *Endocr Rev* (1997) 18: 378–401; doi: 10.1210/edrv.18.3.0304.
- Chamoux E, Otis M, Gallo-Payet N. A connection between extracellular matrix and hormonal signals during the development of the human fetal adrenal gland // *Braz J Med Biol Res* (2005) 38: 1495–503; doi: 10.1590/S0100-879X2005001000006.
- King P, Paul A, Laufer E. Shh signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages // *Proc Natl Acad Sci USA* (2009) 106: 21185–90; doi: 10.1073/pnas.0909471106.
- Freedman BD, Kempna PB, Carlone DL, Shah MS, Guagliardo NA, Barrett PQ, et al. Adrenocortical zonation results from lineage conversion of differentiated zona glomerulosa cells // *Dev Cell* (2013) 26: 666–73; doi: 10.1016/j.devcel.2013.07.016.
- Bandiera R, Vidal VPI, Motamedi FJ, Clarkson M, Sahut-Barnola I, von Gise A, et al. WT1 maintains adrenal-gonadal primordium identity and marks a population of AGP-like progenitors within the adrenal gland // *Dev Cell* (2013) 27: 5–18; doi: 10.1016/j.devcel.2013.09.003.
- Lalli E. Role of orphan nuclear receptor DAX-1/NROB1 in development, physiology and disease // *Adv Biol* (2014) 2014: 582749; doi: 10.1155/2014/582749.
- Ben-David S, Zuckerman-Levin N, Epelman M, Sherrill Z, Levin M, Sujov P, et al. Parturition itself is the basis for fetal adrenal involution // *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92: 93–7; doi: 10.1210/jc.2005-2720.
- Zubair M, Ishihara S, Oka S, Okumura K, Morohashi KI. Two-step regulation of Ad4BP/SF-1 gene transcription during fetal adrenal development: initiation by a Hox-Pbx1-Prep1 complex and maintenance via autoregulation by Ad4BP/SF-1 // *Mol Cell Biol* (1996) 26: 1411–21.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors // *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders (2003). p. 1115–286.
- Custodio G, Komechen H, Figueiredo FRO, Fachin ND, Pianovski MAD, Figueiredo BC. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil // *Mol Cell Endocrinol* (2012) 351: 44–51; doi: 10.1016/j.mce.2011.10.019.
- Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update // *Nat Rev Endocrinol* (2011) 7: 323–35. doi: 10.1038/nrendo.2010.235.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors. An analysis of 254 cases from the international pediatric adrenocortical tumor registry // *J Clin Oncol* (2004) 22: 838–45; doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenocortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients // *Am J Surg Pathol* (2003) 27: 867–81; doi: 10.1097/0000478-200307000-00001.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later // *Hum Pathol* (2009) 40: 757–68; doi: 10.1016/j.humpath.2009.03.010.
- Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? // *Pediatr Dev Pathol* (2009) 12: 284–91; doi: 10.2350/08-06-0489.1.
- Miller RW. Relation between cancer and congenital defects: an epidemiologic evaluation // *J Natl Cancer Inst* (1968) 40: 1079–85.
- Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development // *Hum Mol Genet* (2003) 12: R61–8; doi: 10.1093/hmg/ddg067.
- Wilkin F, Gagne N, Paquette J, Oligny LL, Deal C. Pediatric adrenocortical tumors: molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression // *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85: 2048–56; doi: 10.1210/jcem.85.5.6589.
- West AN, Neale GA, Pounds S, Figueredo BC, Rodriguez-Galindo C, Pianovski MA, et al. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors // *Cancer Res* (2007) 67: 600–8; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3767.
- Rosati R, Cerrato F, Doghman M, Pianovski MAD, Parise GA, Custodio G, et al. High frequency of loss of heterozygosity at 11p15 and IGF2 overexpression is not associated with clinical outcome in childhood adrenocortical tumors positive for the R337H TP53 mutation // *Cancer Genet Cytogenet* (2008) 186: 19–24; doi: 10.1016/j.cancergen.2008.05.010.
- Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82: 2559–63; doi: 10.1210/jc.82.8.2559.
- Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyess M, Miskel DE, Smith AL, et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis // *Am J Pathol* (2003) 162: 521–31; doi: 10.1016/S0002-9440(10)63846-1.
- Drelon C, Berthon A, Ragazzon B, Tissier F, Bandiera R, Sahut-Barnola I, et al. Analysis of the role of Igf2 in adrenal tumour development in transgenic mouse models // *PLoS One* (2012) 7: e44171; doi: 10.1371/journal.pone.0044171.
- Heaton JH, Wood MA, Kim AC, Lima LO, Barlaskar FM, Almeida MQ, et al. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin // *Am J Pathol* (2012) 181: 1017–33; doi: 10.1016/j.ajpath.2012.05.026.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science* (1990) 250: 1233–8; doi: 10.1126/science.1978757.
- Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis // *Mol Cell Endocrinol* (2012) 351: 101–10; doi: 10.1016/j.mce.2011.09.010.
- Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* (1992) 358: 15–6; doi: 10.1038/358015a0.
- Shlien A, Tabori U, Marshall CR, Pienkowska M, Feul L, Novokmet A, et al. Excessive genomic DNA copy number variation in the Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome // *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105: 11264–9; doi: 10.1073/pnas.0802970105.
- Herrmann LJM, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97: E476–85; doi: 10.1210/jc.2011-1982.
- Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98: E119–25; doi: 10.1210/jc.2012-2198.
- Pianovski MA, Cavalli LR, Figueiredo BC, Santos SC, Doghman M, Ribeiro RC, et al. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours // *Eur J Cancer* (2006) 42: 1040–3; doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.022.
- Doghman M, Karpova T, Rodrigues GA, Arhatte M, De Moura J, Cavalli LR, et al. Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer // *Mol Endocrinol* (2007) 21: 2968–87; doi: 10.1210/me.2007-0120.
- El Wakil A, Doghman M, Latre de Late P, Zambetti GP, Figueiredo BC, Lalli E. Genetics and genomics of childhood adrenocortical tumors // *Mol Cell Endocrinol* (2011) 336: 169–73; doi: 10.1016/j.mce.2010.11.008.
- Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, et al. Are there low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors // *Am J Hum Genet* (1999) 65: 995–1006; doi: 10.1086/302575.

35. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma // *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98: 9330–5; doi: 10.1073/pnas.161479898.
36. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MC, Martin RM, Zerbini MC, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in childhood and adults with sporadic adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86: 4970–3; doi: 10.1210/jcem.86.10.7957.
37. Custodio G, Parise GA, Kiesel FN, Komechen H, Sabaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors // *J Clin Oncol* (2013) 31: 2619–26; doi: 10.1200/JCO.2012.46.3711.
38. Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F, Martel-Planche G, Lopes A, Rossi BM, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families // *Cancer Lett* (2007) 245: 96–102; doi: 10.1016/j.canlet.2005.12.039.
39. Assumpcao JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil // *BMC Cancer* (2008) 8: 357; doi: 10.1186/1471-2407-8-357.
40. Seidinger AL, Mastellaro MJ, Paschoal Fortes F, Godoy Assumpcao J, Aparecida Cardinalli I, Aparecida Ganazza M, et al. Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in southeast Brazil // *Cancer* (2011) 117: 2228–35; doi: 10.1002/cncr.25826.
41. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, Gugelmin ES, Oliveira Figueiredo MM, Watanabe F, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline TP53 R337H mutation in southern Brazil // *PLoS One* (2011) 6: e18015; doi: 10.1371/journal.pone.0018015.
42. DiGiammarino EL, Lee AS, Cadwell C, Zhang W, Bothner B, Ribeiro RC, et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer // *Nat Struct Biol* (2002) 9: 12–6; doi: 10.1038/nsb730.
43. Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonca BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors // *Arq Bras Endocrinol Metabol* (2004) 48: 647–50; doi: 10.1590/S0004-27302004000500009.
44. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm F, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of southern Brazil: evidence for a founder effect // *Hum Mutat* (2010) 31: 143–50; doi: 10.1002/humu.21151.
45. Letouze E, Sow A, Petel F, Rosati R, Figueiredo BC, Burnichon N, et al. Identity by descent mapping of founder mutations in cancer using high-resolution tumor SNP data // *PLoS One* (2012) 7: e35897; doi: 10.1371/journal.pone.0035897.
46. Letouze E, Rosati R, Komechen H, Doghman M, Marisa L, Flück C, et al. SNP array profiling of childhood adrenocortical tumors reveals distinct pathways of tumorigenesis and highlights candidate driver genes // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97: E1284–93; doi: 10.1210/jc.2012-1184.
47. Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes // *Mol Cell Endocrinol* (2012) 351: 66–70; doi: 10.1016/j.mce.2011.12.008.
48. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo AP, Amar L, Ragazzon B, Launay P, et al. Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers // *Clin Cancer Res* (2010) 16: 5133–41; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1497.
49. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des tumeurs endocrines database // *Eur J Endocrinol* (2012) 166: 269–79; doi: 10.1530/EJE-11-0679.
50. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, et al. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer // *J Clin Oncol* (2013) 31: 3012–8; doi: 10.1200/JCO.2012.48.0988.
51. Menon RK, Ferrau F, Kurzawinski TR, Rumsby G, Freeman A, Amin Z, et al. Adrenal cancer in neurofibromatosis type 1: case report and DNA analysis // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* (2014) 2014: 140074; doi: 10.1530/EDM-14-0074.
52. Doghman M, Arhatte M, Thibout H, Rodrigues G, De Moura J, Grosso S, et al. Nephroblastoma overexpressed/cysteine-rich protein 61/connective tissue growth factor/nephroblastoma overexpressed gene-3 (NOV/CCN3), a selective adrenocortical cell proapoptotic factor, is down-regulated in childhood adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92: 3253–60; doi: 10.1210/jc.2007-0342.
53. Magro G, Esposito G, Cecchetto G, Dall'Igna P, Marcato R, Gambini C, et al. Pediatric adrenocortical tumors: morphological diagnostic criteria and immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase type 2 and human leucocyte-associated antigen (HLA) class II antigens. Results from the Italian Pediatric Rare Tumor (TREP) Study project // *Hum Pathol* (2012) 43: 31–9; doi: 10.1016/j.humpath.2011.04.016.
54. de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corail F, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival // *J Clin Oncol* (2009) 27: 1108–15; doi: 10.1200/JCO.2008.18.5678.
55. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling // *Clin Cancer Res* (2009) 15: 668–76; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1067.
56. Fragoso MC, Almeida MQ, Mazzuco TL, Mariani BM, Brito LP, Goncalves TC, et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients // *Eur J Endocrinol* (2012) 166: 61–7; doi: 10.1530/EJE-11-0806.
57. Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S, Assie G, Fratticci A, Launay P, et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and beta-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers // *Cancer Res* (2010) 70: 8276–81; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2014.
58. Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, de Jousineau C, Damon-Soubeyrand C, Louiset E, et al. Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development // *Hum Mol Genet* (2010) 19: 1561–76; doi: 10.1093/hmg/ddq029.
59. El Wakil A, Lalli E. The Wnt/beta-catenin pathway in adrenocortical development and cancer // *Mol Cell Endocrinol* (2011) 332: 32–7; doi: 10.1016/j.mce.2010.11.014.
60. Doghman M, El Wakil A, Cardinaud B, Thomas E, Wang J, Zhao W, et al. Regulation of insulin-like growth factor — mammalian target of rapamycin signalling by microRNA in childhood adrenocortical tumors // *Cancer Res* (2010) 70: 4666–75; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3970.
61. Almeida MQ, Fragoso MC, Lotfi CF, Santos MG, Nishi MY, Costa MH, et al. Expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93: 3524–31; doi: 10.1210/jc.2008-0065.
62. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, Kuick R, Kim AC, Thomas DG, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94: 204–12; doi: 10.1210/jc.2008-1456.
63. Doghman M, Axelson M, Lalli E. Potent inhibitory effect of the cyclolignan picropodophyllin (PPP) on human adrenocortical carcinoma cells proliferation // *Am J Cancer Res* (2011) 1: 356–61.
64. Singh P, Soon PSH, Feige J-J, Chabre O, Zhao JT, Cherradi N, et al. Dysregulation of microRNAs in adrenocortical tumors // *Mol Cell Endocrinol* (2012) 351: 118–28; doi: 10.1016/j.mce.2011.09.041.
65. Veronese A, Lupini L, Consiglio J, Visone R, Ferracin M, Fornari F, et al. Oncogenic role of miR-483-3p at the IGF2/483 locus // *Cancer Res* (2010) 70: 3140–9; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4456.

66. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma // *Nat Genet* (2014) 46: 607–12; doi: 10.1038/ng.2953.
67. Chabre O, Libe R, Assie G, Barreau O, Bertherat J, Bertagna X, et al. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients // *Endocr Relat Cancer* (2013) 20: 579–94; doi: 10.1530/ERC-13-0051.
68. Patel D, Boufraqueh M, Jain M, Zhang L, He M, Gesuwan K, et al. MiR-34a and miR-483-5p are candidate serum biomarkers for adrenocortical tumors // *Surgery* (2013) 154: 1224–8; doi: 10.1016/j.surg.2013.06.022.
69. Szabo DR, Luconi M, Szabo PM, Toth M, Szücs N, Horanyi J, et al. Analysis of circulating microRNAs in adrenocortical tumors // *Lab Invest* (2014) 94: 331–9; doi: 10.1038/labinvest.2013.148.
70. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovski MAD, Giatzakis C, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood // *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84: 1116–21; doi: 10.1210/jcem.84.3.5526.
71. James LA, Kelsey AM, Birch JM, Varley JM. Highly consistent genetic alterations in childhood adrenocortical tumours detected by comparative genomic hybridization // *Br J Cancer* (1999) 81: 300–4; doi: 10.1038/sj.bjc.6990691.
72. Loncarevic IF, Hering A, Posorski N, Linden T, Hoyer H, Bucsky P. Number of genomic imbalances correlates with the overall survival for adrenocortical cancer in childhood // *Pediatr Blood Cancer* (2008) 51: 356–62; doi: 10.1002/pbc.21603.
73. Zhao J, Speel EJM, Muletta-Feurer S, Rutimann K, Saremaslani P, Roth J, et al. Analysis of genomic alterations in sporadic adrenocortical lesions // *Am J Pathol* (1999) 155: 1039–45; doi: 10.1016/S0002-9440(10)65205-4.
74. Dohna M, Reincke M, Mincheva A, Allolio B, Solinas-Toldo S, Lichter P. Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications // *Genes Chromosomes Cancer* (2000) 28: 145–52; doi: 10.1002/(SICI)1098-2264(200006)28:2<145::AID-GCC3>3.0.CO;2-7.
75. Schimmer BP, White PC. Steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease // *Mol Endocrinol* (2010) 24: 1322–37; doi: 10.1210/me.2009-0519.
76. Lalli E. Adrenocortical development and cancer: focus on SF-1 // *J Mol Endocrinol* (2010) 44: 301–7; doi: 10.1677/JME-09-0143.
77. Figueiredo BC, Cavalli LR, Pianovski MA, Lalli E, Sandrini R, Ribeiro RC, et al. Amplification of the steroidogenic factor 1 gene in childhood adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90: 615–9; doi: 10.1210/jc.2004-0942.
78. Almeida MQ, Soares IC, Ribeiro TC, Fragoso MC, Marins LV, Wakamatsu A, et al. Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults // *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95: 1458–62; doi: 10.1210/jc.2009-2040.
79. Doghman M, Figueiredo BC, Volante M, Papotti M, Lalli E. Integrative analysis of SF-1 transcription factor dosage impact on genome-wide binding and gene expression regulation // *Nucleic Acids Res* (2013) 41: 8896–907; doi: 10.1093/nar/gkt658.
80. Lalli E, Doghman M, Latre de Late P, El Wakil A, Mus-Veteau I. Beyond steroidogenesis: novel target genes for SF-1 discovered by genomics // *Mol Cell Endocrinol* (2013) 371: 154–9; doi: 10.1016/j.mce.2012.11.005.
81. Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95: E161–71; doi: 10.1210/jc.2010-0653.
82. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E, Papotti M. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor-1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathological correlates // *Hum Pathol* (2013) 44: 822–8; doi: 10.1016/j.humpath.2012.07.025.
83. Doghman M, Cazareth J, Douguet D, Madoux F, Hodder P, Lalli E. Inhibition of adrenocortical carcinoma cell proliferation by SF-1 inverse agonists // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94: 2178–83; doi: 10.1210/jc.2008-2163.
84. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The international pediatric adrenocortical tumor registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors // *Mol Cell Endocrinol* (2012) 351: 37–43; doi: 10.1016/j.mce.2011.10.015.
85. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of pediatric adrenocortical tumors // *Nat Commun* (Forthcoming).
86. Kjellman M, Kallioniemi OP, Karhu R, Hog A, Farnebo LO, Auer G, et al. Genetic aberrations in adrenocortical tumors detected using comparative genomic hybridization correlate with tumor size and malignancy // *Cancer Res* (1996) 56: 4219–23.
87. Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2002) 87: 3467–74; doi: 10.1210/jcem.87.7.8697.
88. Zhao J, Roth J, Bode-Lesniewska B, Pfaltz M, Heitz PU, Komminoth P. Combined comparative genomic hybridization and genomic microarray for detection of gene amplifications in pulmonary artery intimal sarcomas and adrenocortical tumors // *Genes Chromosomes Cancer* (2002) 34: 48–57; doi: 10.1002/gcc.10035.
89. Stephan EA, Chung TH, Grant CS, Kim S, Von Hoff DD, Trent JM, et al. Adrenocortical carcinoma survival rates correlated to copy number variants // *Mol Cancer Ther* (2008) 7: 425–31; doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0267.
90. Ronchi CL, Leich E, Sbiera S, Weismann D, Rosenthal A, Allolio B, et al. Single nucleotide polymorphism microarray analysis in cortisol-secreting adrenocortical adenomas identifies new candidate genes and pathways // *Neoplasia* (2012) 14: 206–18.
91. Barreau O, de Reynies A, Wilmot-Roussel H, Guillaud-Bataille M, Auzan C, Corail F, et al. Clinical and pathophysiological implications of chromosomal alterations in adrenocortical tumors: an integrated genomic approach // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97: E301–11; doi: 10.1210/jc.2011-1588.
92. Ronchi CL, Sbiera S, Leich E, Henzel K, Rosenthal A, Allolio B, et al. Single nucleotide polymorphism array profiling of adrenocortical tumors — evidence for an adenoma carcinoma sequence? // *PLoS One* (2013) 8: e73959; doi: 10.1371/journal.pone.0073959.
93. Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome // *N Engl J Med* (2014) 370: 1019–28; doi: 10.1056/NEJMoa1310359.
94. Goh G, Scholl UI, Healy JM, Choi M, Prasad ML, Nelson-Williams C, et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors // *Nat Genet* (2014) 46: 613–7; doi: 10.1038/ng.2956.
95. Cao Y, He M, Gao Z, Peng Y, Li Y, Li L, et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome // *Science* (2014) 344: 913–7; doi: 10.1126/science.1249480.
96. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraiishi Y, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome // *Science* (2014) 344: 917–20; doi: 10.1126/science.1252328.
97. Fonseca AL, Kugelberg J, Starker LF, Scholl U, Choi M, Hellman P, et al. Comprehensive DNA methylation analysis of benign and malignant adrenocortical tumors // *Genes Chromosomes Cancer* (2012) 51: 949–60; doi: 10.1002/gcc.21978.
98. Rechache NS, Wang Y, Stevenson HS, Killian JK, Edelman DC, Merino M, et al. DNA methylation profiling identifies global methylation differences and markers of adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97: E1004–13; doi: 10.1210/jc.2011-3298.
99. Barreau O, Assie G, Wilmot-Roussel H, Ragazzon B, Baudry C, Perlemoine K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype in adrenocortical carcinomas // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98: E174–84; doi: 10.1210/jc.2012-2993.
100. Assie G, Jouinot A, Bertherat J. The 'omics' of adrenocortical tumours for personalized medicine // *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10: 215–28; doi: 10.1038/nrendo.2013.272.