

Особенности морфологической диагностики и определение злокачественного потенциала адренокортикальных опухолей у детей

И.С. Клецкая¹, Д.В. Рогожин¹, Д.М. Коновалов^{2,3}, А.П. Экторова¹, Б.Л. Кушнир¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Опухоли коры надпочечников у детей встречаются редко. По клиническим проявлениям и биологическому поведению они отличаются от аналогичных опухолей у взрослых. В настоящем обзоре литературы представлено сравнение эпидемиологии, клиники, гистологического строения и биологического поведения опухолей коры надпочечников у взрослых и детей, особое внимание уделено подходам к определению злокачественности этих опухолей в разных возрастных группах.

Ключевые слова: адренокортикальная аденома, адренокортикальный рак, дети, критерии злокачественности

Клецкая И.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 111–119.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-111-119

Контактная информация:

Клецкая Ирина Семеновна, врач-патологонатомат патологонатомического отделения Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 119571, Москва, Ленинский просп., 117 Тел.: +7 (964) 556-20-51 E-mail: ikletskaya@gmail.com

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Iryna S. Kletskaya, MD, pathologist, Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky prospr., 117 E-mail: ikletskaya@gmail.com

Morphological diagnosis and assessment of the malignant potential in pediatric adrenal cortical neoplasms

I.S. Kletskaya¹, D.V. Rogozhin¹, D.M. Konovalov^{2,3}, A.P. Ektova¹, B.L. Kushnir¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow
²Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow
³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Adrenal cortical neoplasms in pediatric population are very rare. The clinical manifestations and biological behavior can be different from their counterparts in adults. This review contains data of epidemiology, clinical features, histology, biological behavior of adrenal cortical neoplasms in adults and children with particular attention to the approaches to malignancy assessment in different age groups.

Key words: adrenal cortical, adenoma, adrenal cortical carcinoma, pediatric, malignancy criteria

Kletskaya I.S., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 111–119.
 DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-111-119

Кадренокортикальным опухолям (АКО) относятся аденома и карцинома, которые развиваются из коркового вещества надпочечника. Истинная частота АКО не известна в связи с тем, что мелкие аденомы часто протекают бессимптомно и нередко их обнаруживают только при аутопсийном исследовании, обычно в старших возрастных группах. Эти образования с большей вероятностью представляют собой проявление компенсаторной гиперплазии, чем имеют опухолевую природу [1].

Адренокортикальная карцинома (АКК) встречается гораздо реже аденомы, ее частота составляет 0,05–0,2% всех злокачественных опухолей; заболеваемость у взрослых – 0,5–2 на 1 млн в год. Этот вид карцином у взрослых отличается неблагоприятным прогнозом: показатель 5-летней выживаемости составляет 35–50% [1, 2]. Заболеваемость имеет бимо-

дальное возрастное распределение. Первый, меньший пик заболеваемости АКК приходится на первые два года жизни. Заболеваемость АКК в мире у детей до 15 лет составляет 0,3 на 1 млн в год [3]. Частота возникновения этих опухолей значительно выше (в 12–18 раз) в Южной Бразилии, чем в Европе и США. Это связано с эндемически высокой частотой гаметической мутации (р.R337H) гена *TP53* [4]. Девочки болеют чаще мальчиков – соотношение 1,5:1 [5]. Второй, основной пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет [1], причем в этой группе опухоли чаще возникают спорадически (ассоциированы с мутациями генов *TP53*, *GNAS1*, *PRKAR1A* и *IGF2* в соматических клетках [1, 4]).

Несмотря на то что АКК составляет менее 1% всех злокачественных опухолей в детской возрастной группе, ее удельный вес в структуре первичных

карцином довольно велик (12%) [6]. По количеству случаев АКК вместе со злокачественными опухолями щитовидной железы, гепатоцеллюлярной и назофарингеальной карциномой входит в число самых распространенных злокачественных эпителиальных опухолей у детей [5, 7].

Наследственные случаи АКО встречаются при синдромах *Ли-Фраумени* (по различным данным, от 50 до 100%), множественных эндокринных неоплазий-1 (MEN-1), *Beckwith-Wiedemann*, комплексе *Carney* и врожденной гиперплазии коры надпочечников (САН) [1, 4, 8].

Существуют различия в клиническом течении АКО у детей и взрослых. У взрослых клинические признаки гормональной активности при образованих коры надпочечников наблюдаются примерно в половине случаев и, как правило, проявляются синдромами Кушинга, Кона и андрогенизацией у женщин. В половине случаев АКО становится случайной на-

Рисунок 1

Макроскопическая картина АКО (гистологически – АКА) у пациента 14 лет: узловое инкапсулированное образование, на разрезе – желтого цвета; обращает на себя внимание участок миксоматоза (отмечен стрелкой)

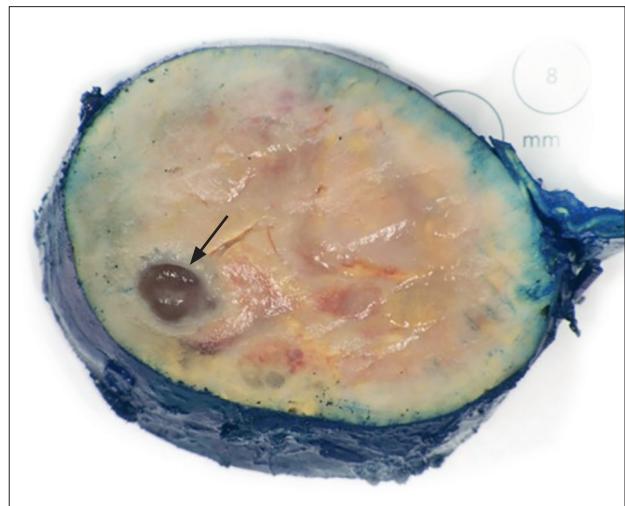
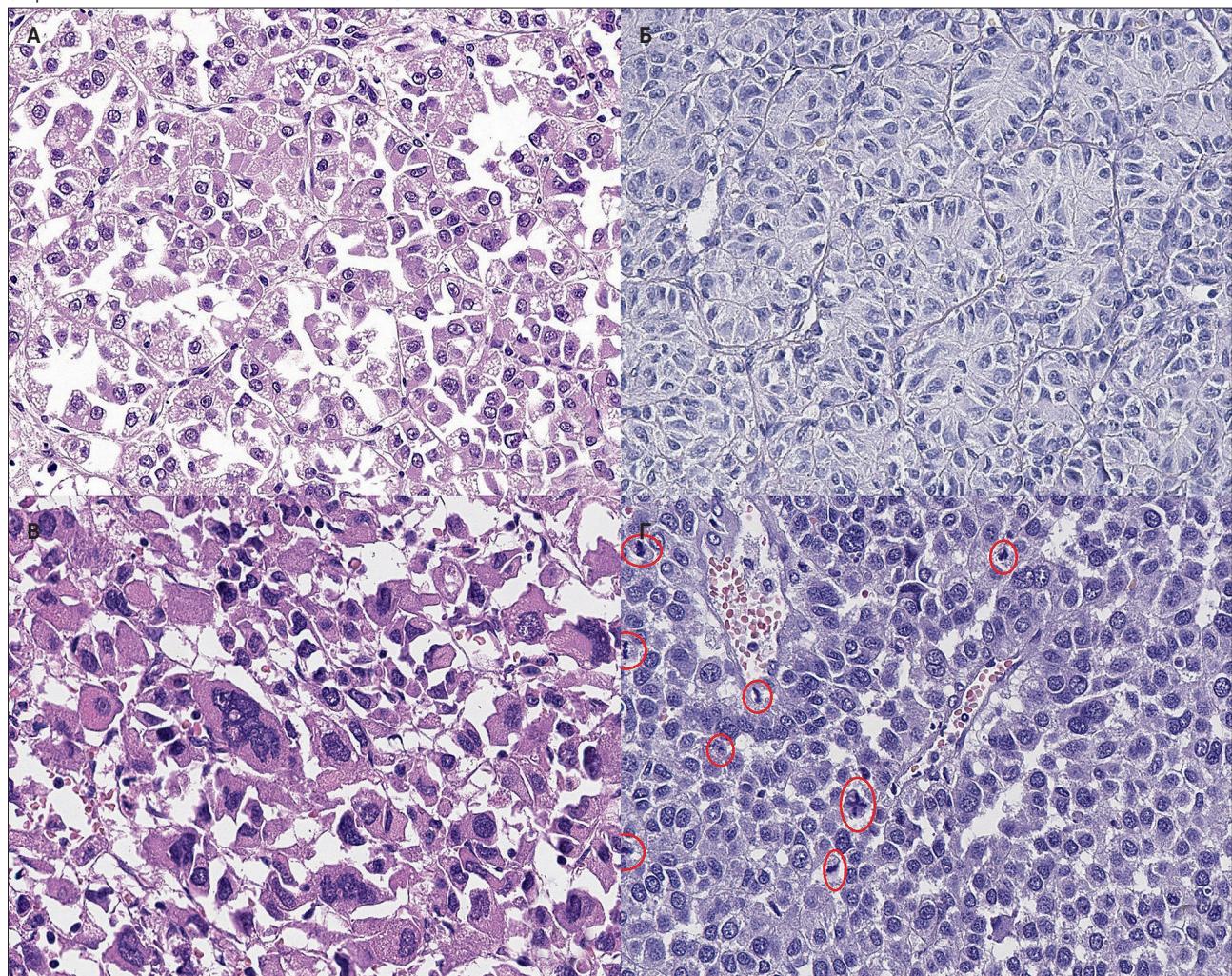


Рисунок 2

Вариабельность цитологических особенностей АКО у детей: **А** – ткань опухоли построена из крупных полигональных клеток с эозинофильной цитоплазмой, ядерная атипия выражена умеренно (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **Б** – мономорфные клетки полигональной и вытянутой формы, ядерная атипия не выражена (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **В** – очень крупные плеоморфные клетки с гиперхромными ядрами и внутриядерными псевдовключениями (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **Г** – участок с очень высокой митотической активностью (8 фигур в поле зрения), в том числе за счет атипических форм (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$)



ходкой при проведении компьютерной томографии (КТ) в отсутствие специфических жалоб («инциденталомы надпочечника») [1].

У детей АКО также могут быть функционирующими и нефункционирующими. Клинические признаки гиперсекреции опухолью гормонов коры надпочечников встречаются в 80–90% случаев; у 94% пациентов избыточная секреция гормонов определяется при лабораторном исследовании [3, 9]. У большинства детей (50–84%) клинические признаки включают вирилизацию (преждевременное оволосение лобка, ускоренный рост и несоответствие костного возраста паспортному, фалло- и клиторомегалия, гирсутизм и акне), связанную с гиперпродукцией андрогенов [3, 7, 10, 11]. Реже (15–40% случаев) у детей наблюдаются признаки синдрома Кушинга (гипертензия, ожирение) в связи с гиперпродукцией стероидов. Гиперпродукцию эстрогенов (феминизация, гинекомастия) отмечают в 9% случаев, а признаки гиперальдостеронизма (гипертензия, гиперкалиемия), нередкие у взрослых, – лишь в 1–4% случаев [9–11]. Синдром Кушинга чаще наблюдается при АКК, крупных опухолях (более 10 см), а также у старших детей [10, 11].

Гистологическое строение и иммунофенотип педиатрических АКО не имеют существенных отличий от опухолей коры надпочечников у взрослых. Макроскопически опухоль представляет собой узловое инкапсулированное образование, на разрезе обычно желтого цвета, нередко с очагами кровоизлияний (рис. 1).

Гистологическое исследование показало, что неопластическая ткань состоит из клеток с обильной эозинофильной (рис. 2 А) или светлой цитоплазмой. Ядерная атипия варьирует от незначительной (рис. 2 Б) до крайне выраженной. Число митозов также вариабельно – от редких до нескольких в поле зрения (рис. 2 В), включая атипичные формы (рис. 2 Г). Иногда клетки опухоли имеют онкоцитарную или ветреноклеточную морфологию.

Условно строение АКО можно представить в виде следующих типов (рис. 3) – изолированных или в сочетании друг с другом [6, 12].

1. Солидный/диффузный паттерн представлен бесструктурными полями относительно мономорфных клеток (рис. 3 А).

2. Трабекулярный паттерн, при котором ткань опухоли состоит из вариабельных по ширине тяжей неопластического эпителия, разделенных соединительнотканными перегородками (рис. 3 В). Варианты трабекулярного паттерна:

- инсулярный – группы клеток имеют скорее округлую, чем вытянутую форму (рис. 3 Ж);
- фестончатый – тяжи клеток формируют изгибающиеся, волнистые структуры;
- плексиформный паттерн содержит анасто-

мозирующие и взаимно пересекающиеся тяжи клеток;

- *indian-file* – элементы опухоли располагаются цепочкой один за другим (рис. 3 Е);
- гириформный паттерн, для которого характерно наличие удлиненных извитых тяжей опухолевых клеток (рис. 3 З).

3. Альвеолярный паттерн представлен группами клеток, разделенными фиброзными или фиброкавулярными перегородками, со свободным (без связи с соседними элементами) расположением элементов в центрах; гистологическая картина может напоминать альвеолярное строение ткани легкого (рис. 3 В).

4. Псевдожелезистый паттерн со структурами, напоминающими железистый эпителий (рис. 3 Г).

5. Паттерн, напоминающий структуры эндоцермального синуса и опухоль желточного мешка (рис. 3 Д).

6. Гиалиново-миксOIDНЫЙ паттерн с компремированными тонкими тяжами клеток опухоли, расположенных в слабоокрашенной строме (рис. 3 Ж).

Строма опухоли обычно выражена слабо и представлена многочисленными кровеносными сосудами синусоидного типа. Иногда имеются участки фиброза с формированием широких пересекающихся между собой соединительнотканых перегородок. В некоторых случаях обращают на себя внимание выраженный миксоматоз (рис. 4 А), очаги некроза (рис. 4 Б), инвазия синусоидов (рис. 4 С), вен (рис. 4 Г), капсулы (рис. 4 Д).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определяется экспрессия *Inhibina*, *MelanA*, *HMB45*, *Vimentin*. Реакция с *PanCytokeratin* вариабельная (диффузнопозитивная, слабая фокальная, положительная в части клеток, негативная), экспрессия *EMA* отсутствует. Реакция с антителами к *Chromogranin A* всегда негативная, однако опухоль может экспрессировать другие нейрональные маркеры, например *Synaptophysin* (рис. 5).

Ни один гистологический признак сам по себе не может свидетельствовать о злокачественном потенциале АКО. Для его определения у взрослых используются многочисленные комплексные системы оценки, основанные на совокупности макроскопических, микроскопических и клинических признаков; наиболее популярны критерии *Weiss*, *Van Slooten*, *et al.*, *Hough*, *et al.* (табл. 1–3).

Важно отметить, что стандартные системы критериев были разработаны на основании исследования АКО взрослых пациентов (от 20 до 70 лет). Детские опухоли в выборках представлены не были [13], в связи с этим применимость этих критериев злокачественности для АКО у детей неоднократно подвергалась сомнению.

Рисунок 3

Наиболее распространенные паттерны строения АКО у детей: **А** – солидный, или диффузный, паттерн (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **Б** – трабекулярный паттерн (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **В** – альвеолярный паттерн (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **Г** – псевдожелезистый паттерн (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); **Д** – паттерн, напоминающий структуры опухоли желточного мешка (справа вверху) и гиалиново-миксойдный паттерн (слева внизу) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); **Е–З** – варианты трабекулярного паттерна: **Е** – indian-file (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **З** – гириформный (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); **Ж** – ацинарный (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

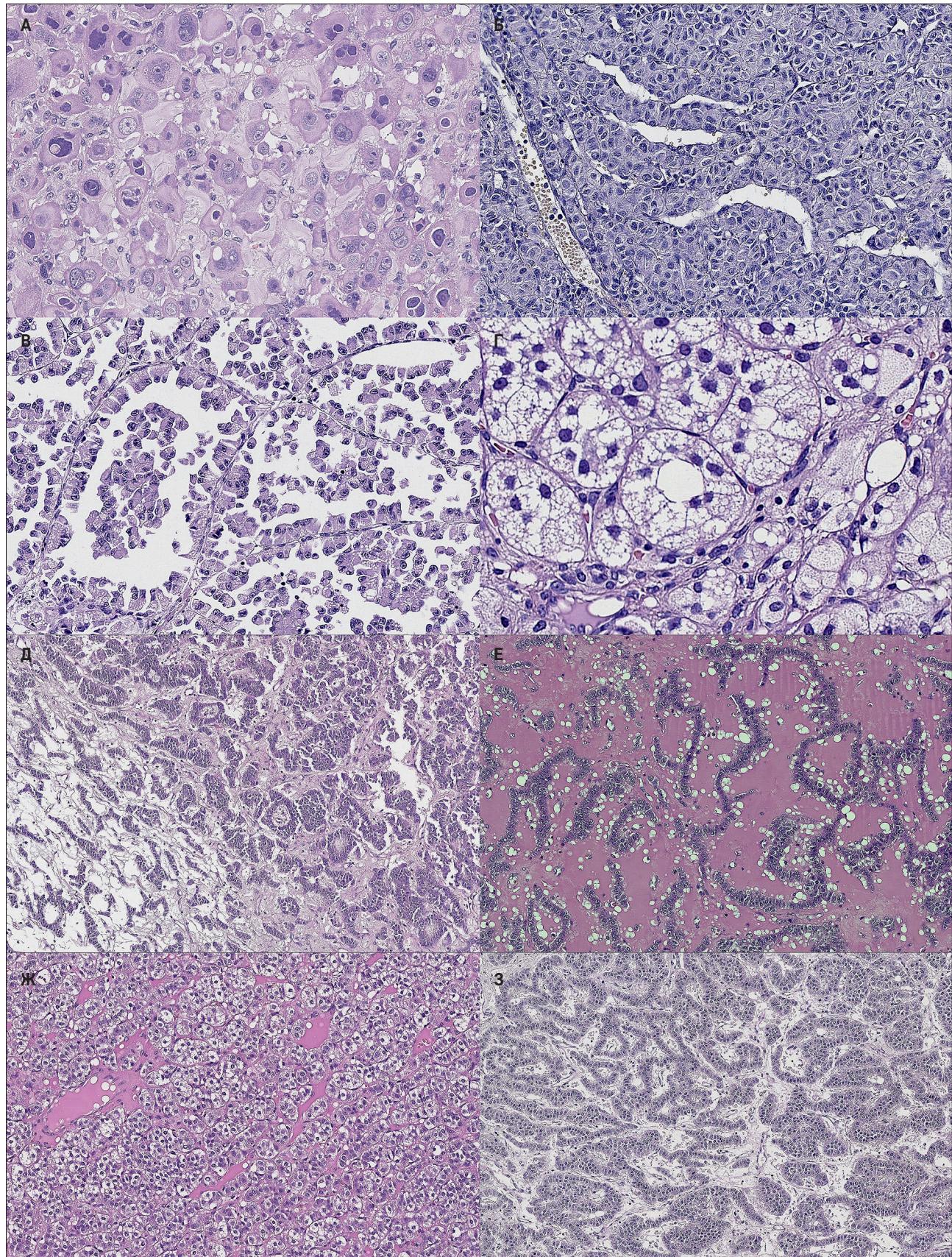
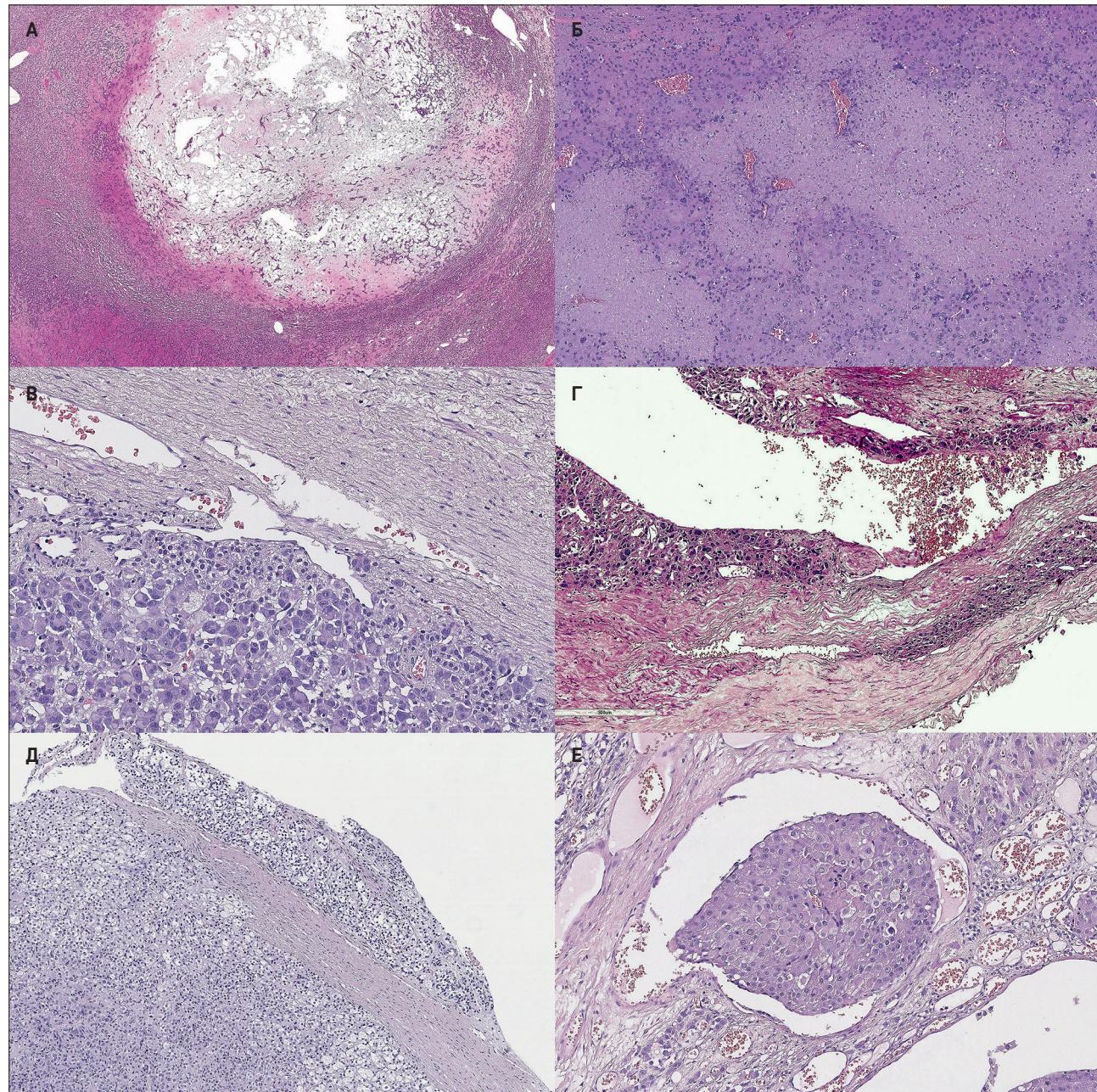


Рисунок 4

Особенности стромы АКО: **А** – участок выраженного миксоматоза стромы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$); **Б** – обширные «географические» поля некроза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$); **В** – инвазия синусоидов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **Г** – инвазия вены (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); **Д** – инвазия капсулы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$); **Е** – эмболы в сосудах (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)



На основании данных, полученных в трех самых крупных исследованиях [3, 10, 14] с оценкой педиатрических опухолей по стандартным критериям и последующим соотнесением результатов с данными клинического наблюдения, J.A. Wienke, *et al.* предложили критерии злокачественности для АКО у детей (табл. 4).

L.P. Dehner и D.A. Hill [6] отмечают, что масса опухоли и распространенность процесса имеют большее значение для прогноза, чем гистологические характеристики. На основании этих призна-

ков была разработана стратификация групп риска (табл. 5) для АКО у детей [6].

Лечение АКО у детей – междисциплинарная задача, требующая участия хирургов, онкологов и эндокринологов. Основной метод лечения АКО – хирургический. Радикальное удаление опухоли – это терапия выбора, при образованиях небольшого размера обычно приводит к полному излечению. Для послеоперационного стадирования АКО используется система, разработанная UKCCSG (табл. 6) [15].

Рисунок 5

Иммуногистохимическое исследование: экспрессия клетками AKO *Inhibina* (А), PanCytokeratin (Б), Synaptophysin (В), негативная реакция с антителами к *ChromograninA* (Г); HMB45 (Д), *MelanA* (Е), *Vimentin* (Ж); уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki67 может достигать 55–60% (З)

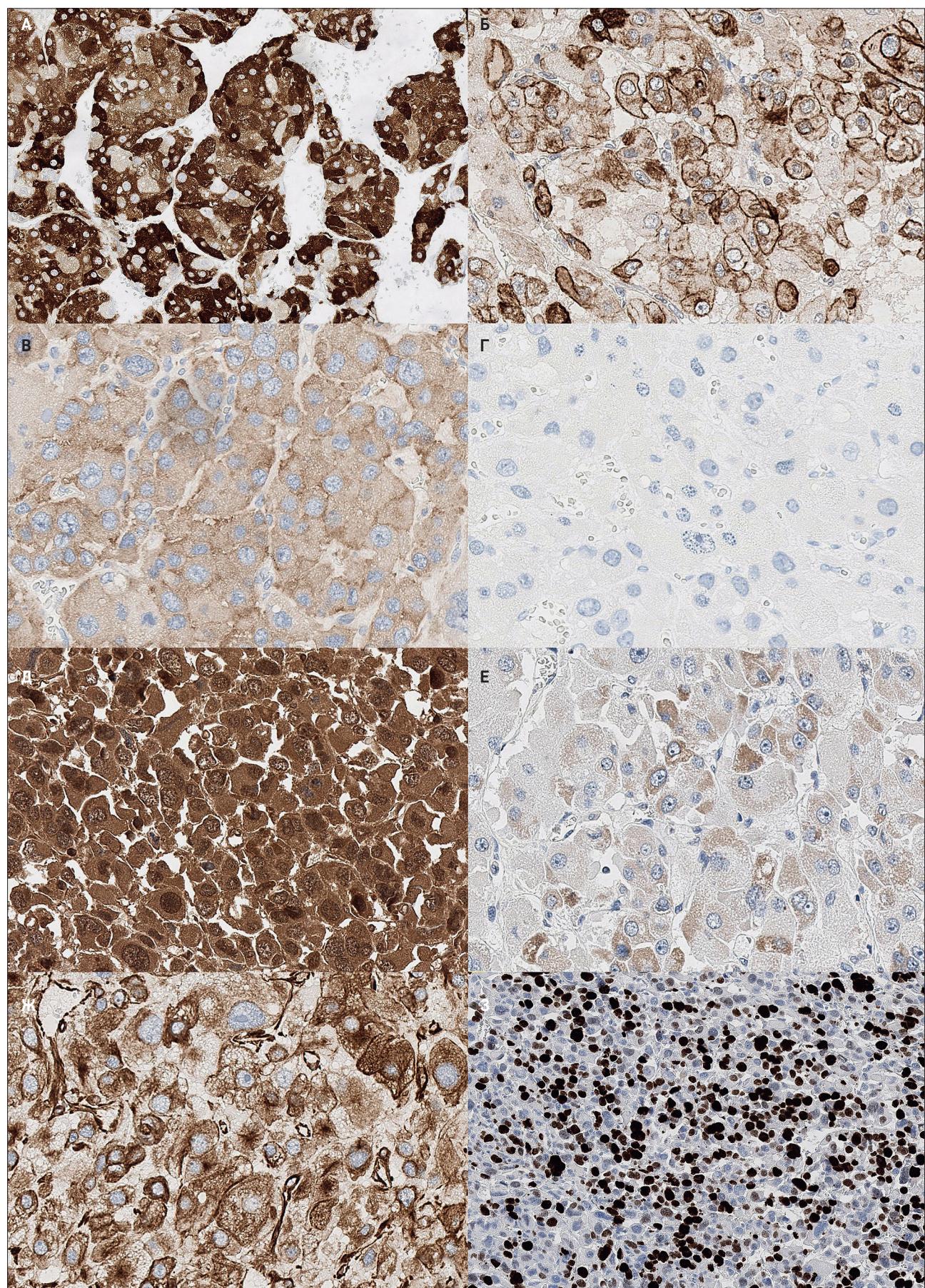


Таблица 1

Критерии Weiss

| Характеристика пациентов | |
|---|--|
| Высокое ядерно-цитоплазматическое отношение | |
| Более 5 митозов на 50 полей зрения при увеличении $\times 400$ | |
| Атипичные митозы | |
| Более 25% опухоли представлено светлыми клетками | |
| Диффузный паттерн (более 33% опухоли) | |
| Некроз | |
| Инвазия вен (в стенке сосуда есть мышечный слой) | |
| Инвазия синусоидов (в стенке сосуда нет мышечного слоя) | |
| Инвазия капсулы | |
| Наличие трех и более критериев коррелирует со злокачественностью | |

Таблица 2

Критерии Van Slooten, et al.

| Гистологический критерий | Взвешенное значение |
|--|---------------------|
| Распространенные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, обезыствление) | 5,7 |
| Потеря нормальной структуры | 1,6 |
| Ядерная атипия (умеренная/значительная) | 2,1 |
| Гиперхромия ядер (умеренная/значительная) | 2,6 |
| Аномальные ядрышки | 4,1 |
| Митотическая активность (≥ 2 на 10 полей зрения $\times 400$) | 9,0 |
| Инвазия сосудов или капсулы | 3,3 |
| Сумма > 8 коррелирует со злокачественным поведением опухоли | |

Таблица 3

Критерии Hough, et al.

| Критерии | Значение |
|--|----------|
| Гистологические критерии | |
| Диффузный паттерн роста | 0,92 |
| Инвазия сосудов | 0,92 |
| Некроз опухолевых клеток | 0,69 |
| Фиброзные перегородки | 1,00 |
| Инвазия капсулы | 0,37 |
| Митотическая активность (1 на 10 полей зрения, $\times 400$) | 0,60 |
| Плеоморфизм (умеренный/высокий) | 0,39 |
| Негистологические критерии | |
| Масса опухоли > 100 г | 0,60 |
| Почечная экскреция 17-кетостероидов (10 мг/г креатинина/24 ч) | 0,50 |
| Ответ на провокационную пробу с АКТГ (после в/в введения 50 мг АКТГ концентрация 17-гидрокистероидов возрастает в 2 раза) | 0,42 |
| Синдром Кушинга с вирилизацией, изолированная вирилизация или без клинических проявлений | 0,42 |
| Потеря массы тела (5 кг/3 мес.) | 2,00 |
| Средний гистологический показатель для злокачественных опухолей – 2,91; для опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом – 1,00; для доброкачественных опухолей – 0,17 | |

Таблица 4

Критерии Wieneke для определения злокачественности АКО у детей в возрасте < 20 лет [14]

| Критерии |
|---|
| Масса опухоли > 400 г |
| Размер опухоли $> 10,5$ см |
| Локальная инвазия и/или распространение в прилежащие органы |
| Инвазия полой вены |
| Венозная инвазия |
| Инвазия капсулы |
| Наличие опухолевого некроза |
| Более 15 митозов на 20 полей зрения, $\times 400$ |
| Присутствие атипичных митозов |
| Наличие 0–2 критериев – доброкачественная опухоль, благоприятный прогноз; 3 критерия – неопределенный злокачественный потенциал (17% – злокачественное течение); 4 и более критериев – злокачественная опухоль (64% – злокачественное течение) |

Таблица 5

Группы риска при АКО у детей по Dehner и Hill [5]

| Группа риска | Критерий |
|--------------------|--|
| Низкий риск | Любое образование коры надпочечников, ограниченное надпочечником, масса < 200 г |
| Промежуточный риск | Любое образование коры надпочечников, ограниченное надпочечником, масса – от 200 до 400 г |
| Высокий риск | Любое образование коры надпочечников с массой < 400 г, с микроинвазией в окружающие мягкие ткани, полностью удаленное, без метастазов |
| | Любое образование коры надпочечников с массой > 400 г, или с инвазией прилежащих органов (печень, селезенка, почка), или с наличием метастазов |

Таблица 6

Система UKCCSG для послеоперационного стадирования АКО [15]

| Стадия | Характеристики |
|--------|--|
| I | Тотальное удаление опухоли; объем опухоли < 200 см 3 (100 г); отсутствие метастазов и нормализация уровня гормонов в крови после операции |
| II A | Объем опухоли > 200 см 3 (100 г); |
| II B | Микроскопическое наличие резидуальной опухоли; постоянно повышенный уровень гормонов коры надпочечников в крови после операции |
| III | Макроскопическое наличие резидуальной опухоли; неоперабельная опухоль |
| V | Наличие отдаленных метастазов |

Для лечения пациентов с неполной резекцией опухоли или наличием отдаленных метастазов дополнительно применяется химиотерапия (эффективны цисплатин, этопозид, доксорубицин, 5-фторурацил и циклофосфамид) и/или митотан. Митотан не является противоопухолевым препаратом, однако способен вызывать селективный некроз клеток коры надпочечников и ингибитирует продукцию гормонов. Благодаря этой особенности данный препарат успешно используется для лечения АКК.

Применение лучевой терапии возможно, но нежелательно в связи с высоким риском развития вторичных опухолей у детей, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Гаметическая мутация p53 была обнаружена в 50–80% АКК у детей [4, 16]. В исследовании АКО у детей [17] с использованием технологии SNP-микрочипов были обнаружены повреждения в локусах онкогенов (*MYC*, *MDM2*, *PDGFRA*, *KIT*, *MCL1*, *BCL2L1*) и генов-супрессоров опухолевого роста (*TP53*, *RB1*, *RPH3AL*). Новые возможности дифференциальной диагностики АКО и АКК появились при использовании геномного и транскриптомного анализа, анализа микроРНК и метилирования ДНК [18, 19]. Например, была выявлена связь гиперрегуляции *IGF2*, гиперэкспрессии *mir-483* (3р и 5р) и гипорегуляции *mir-195* с развитием АКК у взрослых [20, 21].

Многие авторы объясняют различия клинических особенностей и биологического поведения АКО у детей и взрослых их разным гистогенезом. Существует гипотеза о происхождении АКО у детей в возрасте до 4 лет из фетальной коры надпочечников [3, 6, 21]. Триггером процесса может выступать дефект апоптоза. Эту точку зрения подтверждает сходство биохимических и гормональных характеристик клеток АКО, фетальной коры [22, 23] и молекулярные различия между опухолями коры надпочечников у детей и взрослых. В отличие от АКО у взрослых, в АКО и АКК у детей не было обнаружено различий в экспрессии *MMP2* и потери экспрессии *HLAII* класса [23]. Возможно, эти особенности объясняют ограниченный злокачественный потенциал АКК в детской возрастной группе. Адренокортиковые опухоли у подростков скорее всего происходят из клеток дефинитивной коры аналогично АКО у взрослых [6].

И наконец, заслуживают внимания особенности макроскопической и микроскопической картин, которые необходимо учитывать при морфологическом исследовании АКО у детей и, по возможности, отражать в описании патогистологического исследования для оценки злокачественного потенциала опухоли:

- размер и масса (обязательно!);
- локализация;
- инвазия капсулы, прилежащих тканей, опухолевый рост в краях отсечения (рекомендуется маркировка тушью);
- инвазия крупных кровеносных и лимфатических сосудов;
- инвазия синусоидов;
- наличие в ткани опухоли некроза;
- наличие гиперплазии и микроаденом;
- гистологический паттерн;
- степень ядерной атипии;
- митотическая активность;
- наличие атипичных фигур митозов;
- присутствие светлых клеток и участков с диффузным типом роста;
- характеристика лимфатических узлов с указанием числа исследованных и пораженных;
- корреляция с анамнезом и данными клинико-лабораторных исследований.

ВЫВОДЫ

АКО у детей и взрослых не являются аналогами, имеют разные эпидемиологию, генетику, клинические проявления, прогноз при сходных гистологических характеристиках. Применение «взрослых» критериев злокачественности для детских опухолей приводит к неоднозначным результатам – в большинстве случаев сумма критериев соответствует злокачественной опухоли. В системе для оценки злокачественности опухолей коры надпочечников у детей особое значение придают макроскопическим особенностям – массе, размеру опухоли и локальной распространенности процесса, а также митотической активности и наличию атипичных фигур митоза. Цитологические особенности и иммунопрофиль не определяют злокачественного биологического поведения опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kletskaya I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
Rogozhin D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0777-9152>
Konovalov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Ektova A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-7442>
Kushnir B.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0511-8222>

Литература

1. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of endocrine organs. IARCPress, Lyon 2004: 139–42.
2. Stojadinovic A., Ghossein R.A., Hoss A., Nissan A., Marshall D., Dudas M., et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20: 941–50. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.4.941>
3. Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo B., Miranda E.C., Caran E., Oliveira-Filho A.G. Clinical outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838–45. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.085>
4. Faria A.M., Almeida M.Q. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; 351: 52–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.040>
5. Stiller C.A. International variations in the incidence of Childhood Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1994; 3: 305–10.
6. Dehner L.P., Hill D.A. Adrenal Cortical Neoplasms in Children: Why So Many Carcinomas and Yet So Many Survivors? *Pediatric and Developmental Pathology* 2009; 12: 284–91. <http://dx.doi.org/10.2350/08-06-0489.1>
7. McWhirter W.R., Stiller C.A., Lennox E.L. Carcinomas in Childhood. A Registry-Based Study of Incidence and Survival. *Cancer* 1989; 63: 2242–6. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19890601\)63:11%3C2242:AID-CNCR2820631131%3E3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19890601)63:11%3C2242:AID-CNCR2820631131%3E3.0.CO;2-V)
8. Sutter J.A., Grimberg A. Adrenocortical Tumors and Hyperplasias in Childhood - Etiology, Genetics, Clinical Presentation and Therapy. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2006 Sep; 4 (1): 32–9.
9. Ribeiro R.C., Michalkevichz E.I., Figueiredo B.C., DeLacerda L., Sandrini F., Pianovsky M.D., et al. Adrenocortical tumors in children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000; 33: 1225–34. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2000001000013>
10. Teinturier C., Pauchard M.S., Brugieres L., Landai P., Chaussain J.L., Bougnere P.F. Clinical and prognostic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. *Medical and Pediatric Oncology* 1999; 32: 106–11. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199902\)32:2%3C106::AID-MPO7%3E3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199902)32:2%3C106::AID-MPO7%3E3.0.CO;2-J)
11. Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel C., Buyukpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2001; 36: 549–54. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2001.22280>
12. Al-Nafussi A. *Tumor Diagnosis. Practical Approach and Pattern Analysis*. London 2005: 4–62.
13. Sasano H., Suzuki T., Moriya T. Recent Advances in Histopathology and Immunohistochemistry of Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Pathology* Winter 2006; 17 (4): 345–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-006-0006-0>
14. Wieneke J.A., Thompson L.D.R., Hefess C.S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: A clinicopathologic and immunophenotype analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 867–81. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200307000-00001>
15. Paediatric Endocrine Tumours. A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice from a Working Group Convened Under the Auspices of the BSPED and UKCCSG (rare tumour working groups). Edited by Helen A Spoudeas.
16. Wasserman J., Zambetti G., Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; 351: 101–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.010>
17. Doghman M., Wakil A., Cardinaud B., Thomas E., Wang J., Zhao W., et al. Regulation of insulin-like growth factor-mammalian target of rapamycin signaling by microRNA in childhood adrenocortical tumors. *Cancer Research* 2010; 70: 4666–75. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3970>
18. Papotti M., Duregon E., Volante M., McNicol A. Pathology of the adrenal cortex: a reappraisal of the past 25 years focusing on adrenal cortical tumors. *Endocrine Pathology* 2014; 25: 35–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-013-9291-6>
19. Bezerra J., Latronic H.A. MicroRNA Era: the importance for diagnosis and prognosis of adrenocortical tumors. *Biomed Research International* 2014: 1–6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/381917>
20. de Reynies A., Assie G., Rickman D., 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. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5678>
21. Wilkin F., Gagne N., Paquette J., Oigny L., Deal C. Pediatric adrenocortical tumors: molecular events leading to insulin-like growth factor II gene overexpression. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2048–56. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.85.5.2048>
22. Boechat G., Stinghen S., Custo'dio G., Pianovsky M., de Oliveira Figueiredo F., et al. Placental alkaline phosphatase in pediatric adrenocortical cancer. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 33: 149–53. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182099a80>
23. 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. *Human Pathology* 2012; 43: 31–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.016>