

性腺母细胞瘤： Robert E. Scully博士描述性腺异常70周年之际 对其历史和其他方面的思考

Thomas M. Ulbright, M.D. and Robert H. Young, M.D.

1953年，因后续对性腺病理学的众多贡献而被本杂志的读者所熟知的 Robert E. Scully 博士（图 1，左上角），首次描述了^[1]发生在两名性发育异常（DSD，也称为性发育障碍或双性综合征）的患者性腺中的一种显著异常，并描述为“性腺母细胞瘤”（图 1，底部），尽管后续研究者经常改变一些命名但是都不如这个命名，它经受住了时间的考验。他对该实体肿瘤的研究促使他对 DSD 的病理学进行了专门的研究，这个研究持续了他的整个职业生涯^[2,8]，甚至在他去世后发表的一篇研究成果也很大程度上源于他所做的观察^[9]。在这篇文章中，我们讲述了 Robert E. Scully 博士发现和研究性腺母细胞瘤的故事。同时也简要总结了他在异常性腺病理学方面的其他贡献，所有这些都说明了他有着非凡的洞察力，对细节的关注度，在我们看来，在复杂的病理学领域甚至是在医学领域，他的知识都是无与伦比的。

(*JGP.2023 May;42:221-233*)

历史视角

值得一提的是，这一发现与著名的马萨诸塞州总医院临床病理学会议（CPCs）有关^[10]，因为 Scully 博士主持了现场会议（长达 27 年），并经过他的大量编辑之后，最终收录并

发表在享有盛名的《新英格兰医学杂志》杂志上。Scully 博士在几年前的一次采访中讲述了这个肿瘤是如何第一次给他留下独特印象的^[11]，但出现该采访的期刊已经不复存在，他讲述的故事现在被总结了并附加一些背景，以将其与 Scully 博士的职业生涯联系起来。

正如许多读者所知，Scully 博士第一个非常感兴趣的领域是睾丸病理学，但在 20 世纪 40 年代末他开始跟 Arthur Hertig 博士学习后，让他对妇科病理学的巨大兴趣扎下了根。上世纪 50 年代初，当 Scully 博士搬到马萨诸塞州总医院时，他受到了医院妇科主任 Joe Meigs 博士的影响。后者应 C.V. Mosby 出版公司的一名代表要求，写一本侧重于卵巢功能方面的书。Joe Meigs 博士因为工作压力而拒绝了，并问他的同事 John McLean Morris 博士是否有兴趣，后者接受了。Morris 博士肯定已经意识到病理学家的支持是有帮助的，而且，那时他应该已经认识 Scully 博士了，所以请求他帮忙，尽管他最初曾问过 Scully 的好朋友 Austin L Vickery Jr 博士是否能帮忙，但后者拒绝了。值得记住的是，当时 Scully 博士和 Vickery 博士当时都还是普通外科病理学者。无论如何，Scully 博士开始与 Morris 博士合作写这本书，在前面提到的采访中，他将自己对异常性发育障碍的兴趣，至少部分归因于与 Morris 博士的合作。与 Morris 博士合著的《卵巢内分泌病理学》（图 1，右上角），出版于 1958 年^[15]。顺便提一句，由于与 Morris 博士的关系，Scully 博士可能对这类 DSD 的原始疾病感兴趣，这种疾病现在被称为“雄激素不敏感综合征”，但仍然经常被称为“睾丸女性化综合征”，是 Morris 博士在 1953 年最初命名的^[16]。我们知道（个人交流）Scully 博士在那篇论文中提供了病理学方面的帮助，尽管总体上看起来是有限的（可能是他没有被列为作者的原因），我们怀疑他提供了病理发现的图像。由于 Morris 博士的论文发表于 1953 年，Scully 博士可能早在 1951 年马萨诸塞州总医院临床病理学会议（CPCs）对性腺母细胞瘤的研究

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine and Indiana University Health Partners, Indianapolis, Indiana (T.M.U.); and James Homer Wright Pathology Laboratories, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (R.H.Y.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Thomas M. Ulbright, MD, Indiana University Health Pathology Laboratory, Room 4014, 350 West 11th Street, Indianapolis, IN 46202. E-mail: tulbright@iu.edu.

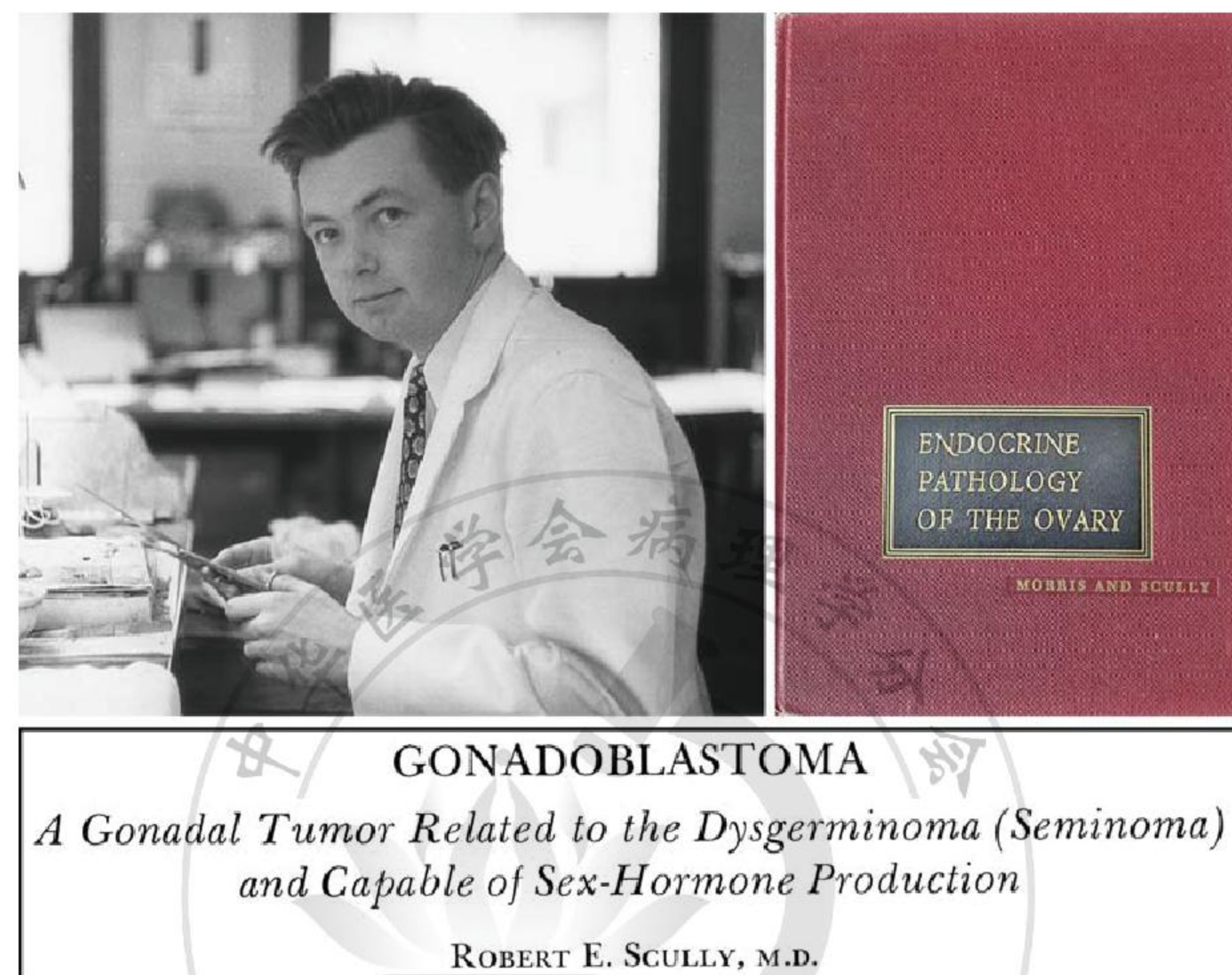


图1.左上角：Scully 博士年轻时解剖标本（当时他正在做性腺母细胞瘤的早期研究）。底部：Cancer 的文章的标题页，性腺母细胞瘤的初次描述。右上角：一本由 John M.Morris 博士和 Scully 博士合著，内容涉及卵巢病理的内分泌方向。其中一节描述了“睾丸女性化综合征”和性腺发育不全。

报道时就参与其中了^[17]。

马萨诸塞州总医院临床病理学会议（CPC）关注的是一个性腺肿瘤，被解释为无性细胞瘤，使一名 19 岁的女性表型患者出现男性化表现。正如 Scully 博士所描述的那样，在会议召开前几分钟，他意识到该肿瘤不是纯粹的无性细胞瘤，而是含有小细胞成分，他认为是性索和类固醇型细胞。这一病例随后被发表，在介绍病理学时，Scully 博士首先描述了肿瘤与常见的无性细胞瘤和精原细胞瘤的绝大多数相似之处。他接着评论道：“然而，在肿瘤的某些部位，透明细胞排列成紧密的条索状和巢状，并与较小的细胞混合，其形态提示为粒层细胞或 Sertoli 细胞。这些区域的间质通常细胞丰富，含有大的多角形细胞，具有产生类固醇激素的细胞结构，要么是卵泡膜细胞，要么是间质细胞。”该杂志提供了两张显微照片，一张显示性索细胞位于一大群无性细胞瘤细胞的周围，另一张显示主要是分泌类固醇激素的细胞，偶尔也有无性细胞瘤细胞。除了注意到性索成分不能明确地认为是“粒层-卵泡膜细胞瘤或男性细胞瘤”，Scully 博士没有进一步评论。

尽管我们不能肯定地说由马萨诸塞州总医院临床病理学会议（CPC）病例引起，但是我们仍然认为它可能起到了作用，随后 Scully 博士回顾了所有的医院无性细胞瘤病例，并发现了另外一个类似的病例，该病例也在许多年前的 1937 年作为 CPC 病例发表^[18]。该病例是一名 8 岁的女孩，她被认为相对于她的年龄来说阴毛过多且阴蒂肥大。有趣的是，从历史的角

度来看，该病例的讨论者是 John Rock 博士，因开发避孕药和与 Hertig 博士一起发表关于早期妊娠的文章而闻名。Tracy B. Mallory 博士介绍了这一病例的病理学，他将患者的卵巢肿瘤解释为精原细胞瘤（这一术语当时仍经常用于卵巢无性细胞瘤），并评论了较小的倾向于性索排列的细胞。这两种细胞类型都有图解，但没有其他实质性的评论。在 CPCs 中描述的两个病例在 1953 年一起发表在性腺母细胞瘤的开创性论文中^[2,8]。值得注意的是，这篇论文之前紧接着是另一项经典研究，即著名病理学家 FJ Dixon 和 RA Moore^[19]关于睾丸肿瘤的研究，以及由睾丸病理学第四巨擘 NB Friedman^[20]合著的另一项研究。当时，《癌症》杂志是发表有关肿瘤临床病理特征的著作的首选，当时还很年轻的 Scully 博士很可能非常高兴他的论文发表在这样一本享有盛誉的杂志上，Fred W.Stewart 博士在那些年担任编辑，Scully 博士对他无限钦佩。

最初描述的 2 个肿瘤是经典的性腺母细胞瘤合并生殖细胞瘤。Scully 博士描述前者的主要特征为由生殖细胞样细胞、小的、成角的性索细胞和嗜酸性的球状基底膜物质组成的细胞巢，这些基底膜物质有时会钙化。我们从后来的病例中描述了性腺母细胞瘤的典型特征（图 2）。Scully 博士指出，性索细胞可以排列在类似生殖细胞的细胞周围（滤泡型），沿细胞巢外围呈栅栏状排列（冠状型），或者包裹基底膜沉积物（Call-Exner 型）。两个病例的间质都散布肥大的细胞聚集体，他将其描述为黄素化或 Leydig 样细胞。这些成分和图案

让 Scully 博士想起了胚胎性腺，并让他恰当地将这种肿瘤命名为“性腺母细胞瘤”，以表达它与早期发育的性腺的相似之处。他还正确地推断，这些病例中雄激素的来源是卵泡膜/Leydig 样细胞。这两个病例中均未见任何正常的卵巢或睾丸组织，1 个病例中有子宫畸形的证据，这也促使 Scully 博士有先见之明地认为性腺母细胞瘤与“雌雄间性”有关^[1]。

在描述了一个肿瘤之后，那些重点研究它的人通常会收到额外的病例，当然，根据所讨论的病变的频率，数字会有所不同。在这种情况下，Scully 博士每年收到一些病例，到 20 世纪 60 年代末，他从 74 例患者那里收集了 101 例性腺母细胞瘤，这构成了他 1970 年报告的基础，至今仍然是本方面研究的经典论文^[2]（图 3）。任何读过 1970 年那篇论文的人，看到其中提供的大量细节，肯定会像我们一样，反思 Scully 博士在这项工作上花费的大量时间。他可能至少花了 4 年时间来准备这篇论文，因为他在这个项目上的档案 [由我们中的一个人 (R.H.Y.) 拥有] 包含了早在 1966 年夏天就已报告的病例的作者的信件。

以下是他 1970 年的代表作的简要概述。值得注意的是，所有年龄在 1 岁到 39 岁之间的患者都有性发育异常的迹象，并以各种方式表现出来。在非男性化表型的女性（占总数的 34%）中，77% 的 15 岁以上的女性表现为原发性闭经；年轻患者出现同性性早熟，外生殖器发育不全，或在没有特纳综合征其他症状的情况下被评估为身材矮小。在 35 例（48%）表现为男性化的女性患者中，结果也相似。13 例患者被认为是男性，但表现出外生殖器异常，包括 12 例尿道下裂，所有患者都缺乏一个或两个位于阴囊的睾丸。对于那些接受手术探查的患者，除一人外，其余均有子宫（通常发育不全），输卵管和男性内生殖器（前列腺、输精管和附睾）的存在变化不定，后者在表型男性中更为常见。Scully 博士能够在 35 例病例中确定携带性腺母细胞瘤的性腺的性质，其中 21 例（60%）是条索状性腺，14 例（40%）是睾丸；然而，由于被性腺母细胞瘤和/或相关的侵袭性生殖细胞瘤替代，大多数是不确定的。因此，他确定了性腺母细胞瘤经常发生在性腺发育不良或“发育不良”的性腺中，大多数患者有单纯（双侧条索状性腺）或部分（对侧睾丸）性腺发育不良。在 70 例已知资料中，27 例（39%）为双侧性腺母细胞瘤。与性腺母细胞瘤相对的未受累性腺为条索状性腺（19 例）、睾丸（7 例）或不确定性腺（11 例），根据随后的妊娠，只有一个性腺被推测为卵巢，但没有组织学证实。

正如 Scully 博士在他的采访中所说^[1]，尽管在 1953 年首次报道性腺母细胞瘤之前，人们就描述了 Barr 小体，这是一种微小的、楔形到圆形的核异染色质团块，对应于 46, XX 女性的失活 X 染色体，但直到后来才知道手术活检^[21]或口腔抹片^[22]对其检测的效用。幸运的是，Scully 博士对这些方法非常熟悉，因为他积累了大量的性腺母细胞瘤病例，并特别努力了解患者是否在口腔涂片上检查了 Barr 小体的存在或缺失，或者最好是进行了核型分析。当两者都无法获得时，他仔细检查了病例中的平滑肌细胞，以确定核内是否有明显的 Barr 小体^[21]（图 4），这是一种如今很少受到关注的巧妙方法。他发现，在 63 例可评估的患者中，56 例（89%）染色质阴性；此外，在 27 例进行核型分析的患者中，59% 是 46, XY 核型，37% 是 45, X/46, XY 嵌合体，1 例患者（4%）是 45, X 单体核型。由于这一细致的研究，人们立即清楚地认识到，性腺母细胞瘤的发展与 Y 染色体物质的存在密切相关。其他人随后的研究证实，45 例 X 单体伴特纳综合征患者的性腺母细胞瘤具有不易被标准细胞遗传学方法识别的隐性 Y 染色体物质^[23,26]。

大体观，性腺母细胞瘤质地呈“软而肉质、坚硬且软骨化、灶状钙化或几乎完全钙化”（图 5）^[2]。镜下特征与 1953 年最初描述的相似，尽管 Scully 博士指出只有三分之二的病例在邻近间质中含有类似黄素化或 Leydig 细胞，这更常见于青春期后的病例。他还指出，在个别病例中无性细胞瘤的钙化灶相当于过度生长的、“燃尽”的性腺母细胞瘤（图 2D）。这项具有里程碑意义的研究最重要的方面是将性腺母细胞瘤与无性细胞瘤的关系确定下来（图 5），这一发现最初记录在 1953 年发表的论文中，在这项大宗病例研究中 Scully 博士还注意到其他类型生殖细胞肿瘤的发生率，其中 57% 的患者为无性细胞瘤，8% 的患者为卵黄囊瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和（或）绒癌。这些观察结果使 Scully 博士在 1970 年论文摘要的最后一句话中写道：“性腺母细胞瘤可以被视为一种原位癌，进而发展出无性细胞瘤或其他类型的浸润性生殖细胞肿瘤。”这一基本特征在近 70 年后的 WHO 有关女性生殖系统肿瘤的专著中得到了重申，其中指出“性腺母细胞瘤是一种独特的原位生殖细胞肿瘤。”

最近我们有机会回顾了 Scully 博士的许多性腺母细胞瘤病例，这些病例与无性细胞瘤以外的其他侵袭性生殖细胞肿瘤有关^[9]。其中最常见的肿瘤类型是卵黄囊瘤，占总数的 70%（15/21），以腺样分化（10/15, 67%）或肝样分化（6/15,

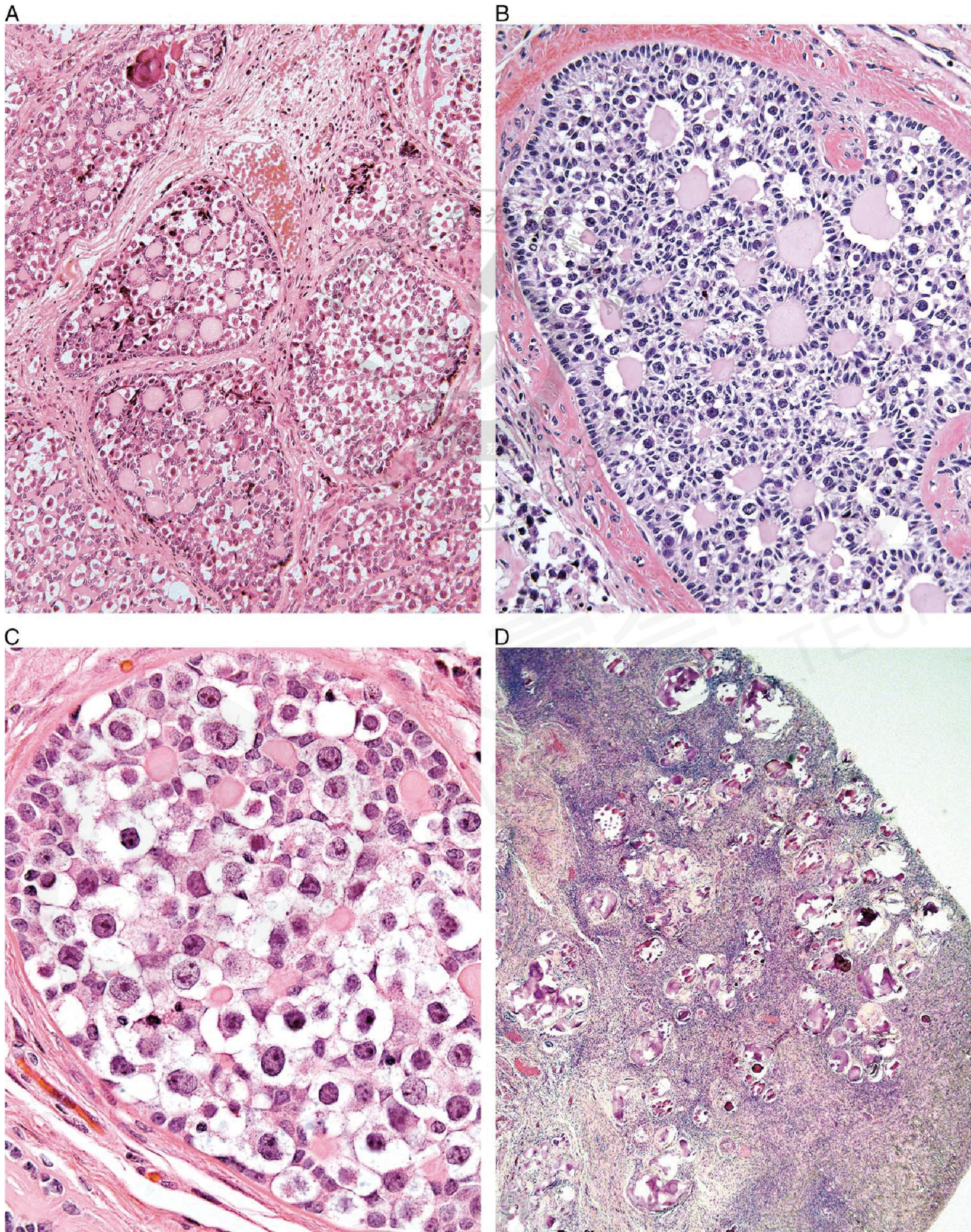


图2. (A) 性腺母细胞瘤显示在纤维间质中典型的小的、圆形细胞巢。钙化灶 (左上角)。(B) 生殖细胞、性索细胞和球状基底膜沉积物组成性腺母细胞瘤巢。性索细胞排列成栅栏状, 环绕基底膜沉积物, 并围绕单个生殖细胞。小灶无性细胞瘤 (左下角)。(C) 许多生殖细胞形态类似于无性细胞瘤; 性索细胞 (到目前为止, 这幅图中的少数细胞) 有较小的、通常有棱角的细胞核。(D) 具有大量钙化灶, 对应退变的性腺母细胞瘤。

GONADOBLASTOMA

A Review of 74 Cases

ROBERT E. SCULLY, MD*

图3. Scully 博士 1970 年在 *Cancer* 发表关于性腺母细胞瘤的权威研究的部分标题页。

40%) 为主 (图 6A)。性腺母细胞瘤与伴有肝样结构卵黄囊瘤的关联最初是在 Prat 等人 与 Scully 博士合作撰写的描述肝样结构卵黄囊瘤的论文中提出的^[28]。我们还注意到这些病例中具有特殊的囊性腺体的病例 (图 6B)，因此，我们认为这些特殊的囊性腺体或卵黄囊瘤中的肝样分化区域可能表明它们源于潜在的性腺母细胞瘤，并与 DSD 相关联，因此应该进行进一步的检查^[9]。

在 Scully 博士发表关于性腺母细胞瘤的最初文章后，Fraser 等人^[29]报道了两名 6 岁同卵双胞胎女孩的性腺母细胞瘤，她们的染色体核型为 46, XY，其中一人后来因慢性肾小球肾炎而死于肾功能不全。后来我们发现 *WT1* 基因第 9 个内含子中供体剪接位点的突变是 Fraser 综合征的病因^[30]。Denys-Drash 综合征是一种与之相关但不同的疾病，包括

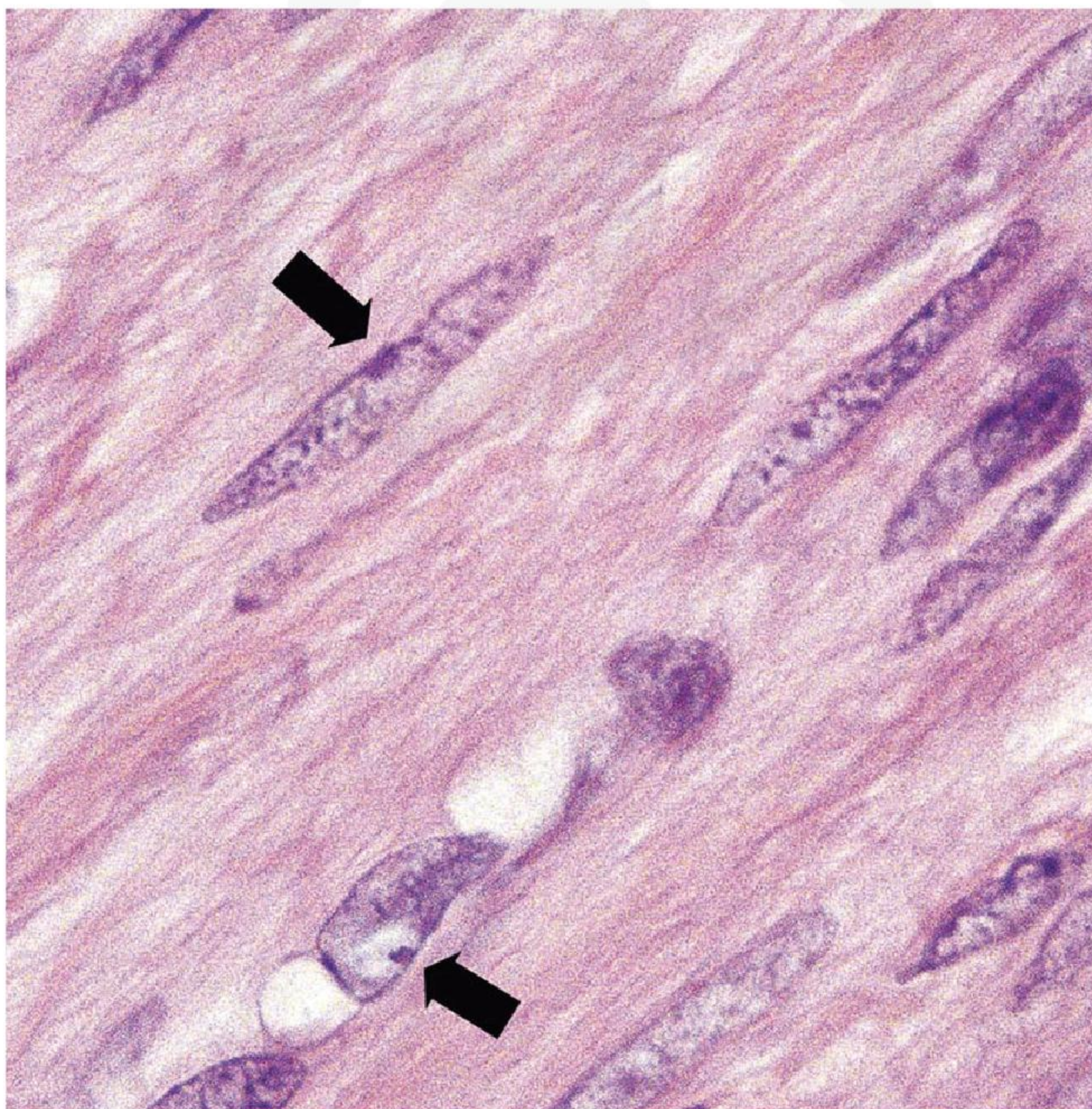


图4. Barr 小体，沿着细胞核膜的小染色质团 (箭头)，在子宫平滑肌细胞中易见。



图5. 无性细胞瘤伴性腺母细胞瘤的切面，后者可见明显粒层状钙化 (上图)，前者通常呈实性、奶油色外观 (右下角最佳)。

46, XY 个体中的生殖器模糊和不同程度的性腺发育异常，肾母细胞瘤的发展以及由弥漫性系膜硬化引起的进行性肾脏疾病^[31,32]。该综合征是由外显子 *WT1* 致病突变引起的^[33]。尽管最初的描述没有将性腺母细胞瘤作为 Denys-Drash 综合征的组成部分，但后来的描述确实包括了^[34,36]，其发生频率比 Fraser 综合征低。于 1964 年首次提出的 WAGR 综合征是与上述两种疾病相关的一种疾病，也包含性腺发育不全、性腺母细胞瘤和肾母细胞瘤，但还有虹膜缺失和智力障碍等其他症状^[38]。研究发现 11p13 染色体中 *WT1* 和 *PAX6* 的部分缺失是其潜在致病原因^[39, 40]。Swyer 综合征 (也被称为 46, XY 核型 DSD/完全性性腺发育不全)，最初于 1955 年被描述^[41]，随后发现性腺母细胞瘤也是其组成部分之一^[42,43]。虽然大多数病例的病因尚不清楚，但约 15% 的病例可归因于 *SRY* 基因的突变，*SRY* 基因编码一种正常睾丸发育所必需的转录因子。正如 Scully 博士最初发现的那样，具有 Turner

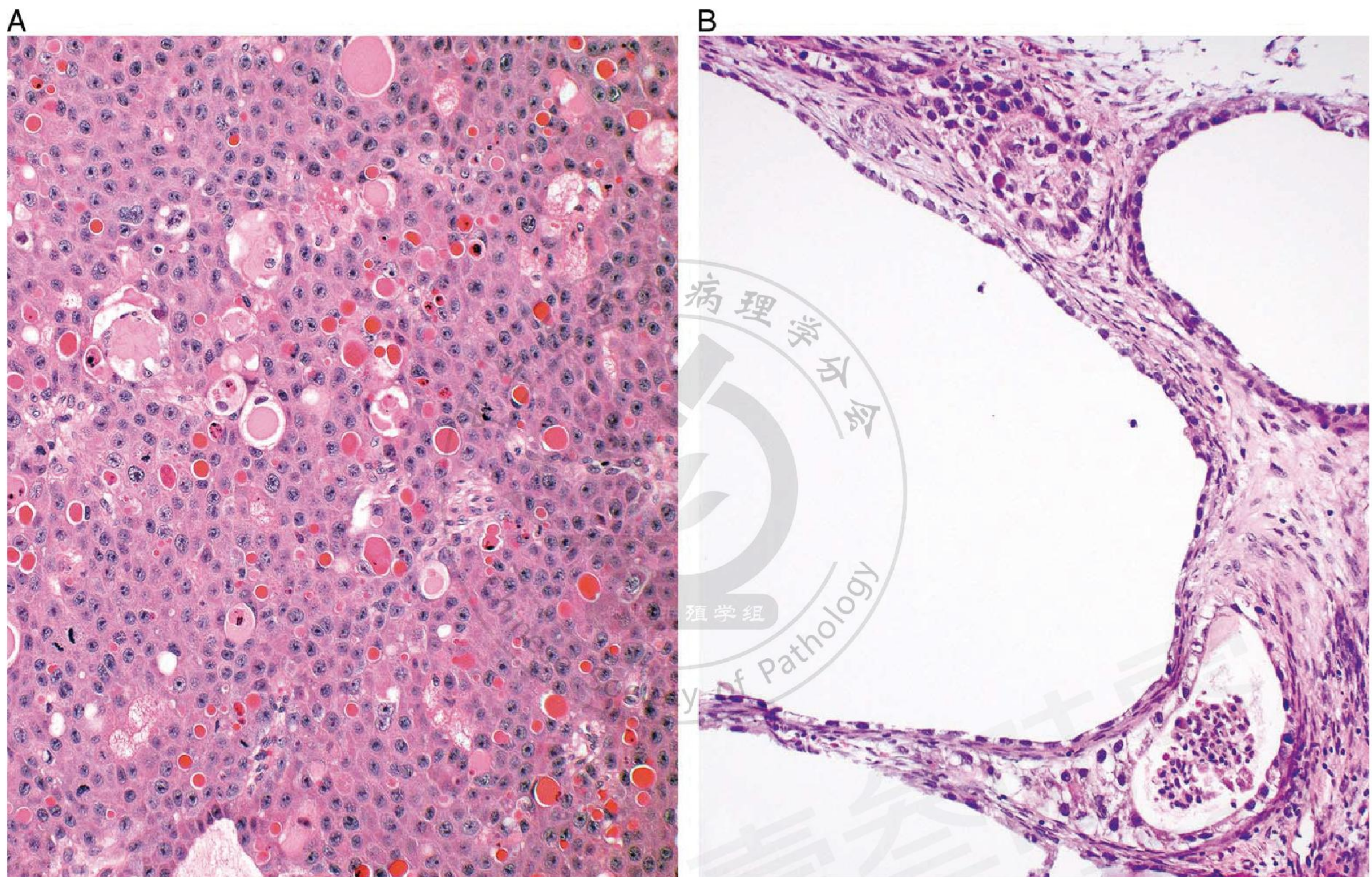


图6. (A) 与性腺母细胞瘤相关的肝样卵黄囊肿。(B) 与性腺母细胞瘤相关的卵黄囊肿的囊性腺体。

表型且含有 Y 染色体物质的患者也会发生性腺母细胞瘤^[2,44]。这些发现的一个共同点是在至少部分基因型为男性的个体中睾丸发育受损。这种损伤是由于作用于 SOX9 上游的基因 (*WT1*, *SRY*) 功能丧失所致, *SOX9* 是正常支持细胞形成的关键基因。因此, 性腺母细胞瘤中的性索细胞对 SOX9 染色呈弱阳性, 而 *FOXL2* 表达较强 (图 7)^[45,47], 这与未分化的性索细胞保持一致, 未分化的性索细胞更类似于粒层细胞而不是支持细胞。人们认为已经迁移到发育中睾丸的原始生殖细胞需要正常功能的支持细胞才能成熟为精原细胞。如果由于突变事件而导致支持细胞功能受损, 生殖细胞仍处于未成熟状态, 则容易发生恶变^[48]。

根据 Scully 博士的观察, 性腺母细胞瘤几乎只发生在含有 Y 染色体的患者中, 其他研究者则致力于发现其易感基因。有些患者只有部分 Y 染色体, 但他们始终具有端粒周围区域^[44,49,50], 因此被命名为“Y 染色体上的性腺母细胞瘤易感基因” (GBY)。1995 年, Tsuchiya 等人^[51]在患有性腺母细胞瘤的 DSD 患者中使用缺失定位, 将关键的 GBY 基因定位在 1 至 2 兆碱基的片段上, 该片段在所有患者中始终包含辜

丸特异性蛋白 Y 编码的 1 基因 (*TSPY1*) 拷贝。最近, 又发现了与性母细胞瘤相关的第二个候选基因, 即 Dead box RNA 解旋酶 3Y (*DDX3Y*), 该基因也定位于 GBY 基因。上述两个基因编码的蛋白质在性腺母细胞瘤患者的生殖细胞中表达^[52]。研究认为, *TSPY1* 刺激生殖细胞增殖, 并与干细胞标记物 OCT3/4 (*POU5F1*) 的抗凋亡特性相结合, 在 Sertoli 细胞功能差导致的成熟延迟的生殖细胞恶性转化中起着关键作用 (Oosterhuis 和 Looijenga 的综述)^[48]。

2006 年, Cools 等人^[53]提供了证据, 证明了一种潜在的性腺母细胞瘤的前体, 并称之为“未分化性腺组织” (UGT)。他们在 33% 没有性腺母细胞瘤或无性细胞瘤的性腺发育不全患者的性腺中发现了 UGT, 在 50% 有性腺母细胞瘤和/或无性细胞瘤患者的肿瘤周围发现了 UGT, 这一观察结果支持了 UGT 的前体作用。UGT 由与性索细胞 (支持/粒层细胞) 相关联的生殖细胞组成, 排列成条索状和/或散布在纤维间质中, 而非包裹在生精小管内 (图 8)^[53]。此外, UGT 的生殖细胞具有与性腺母细胞瘤细胞相同的形态学及免疫组化特性, 如对 OCT3/4、胎盘碱性磷酸酶、KIT、*TSPY1* 以及生

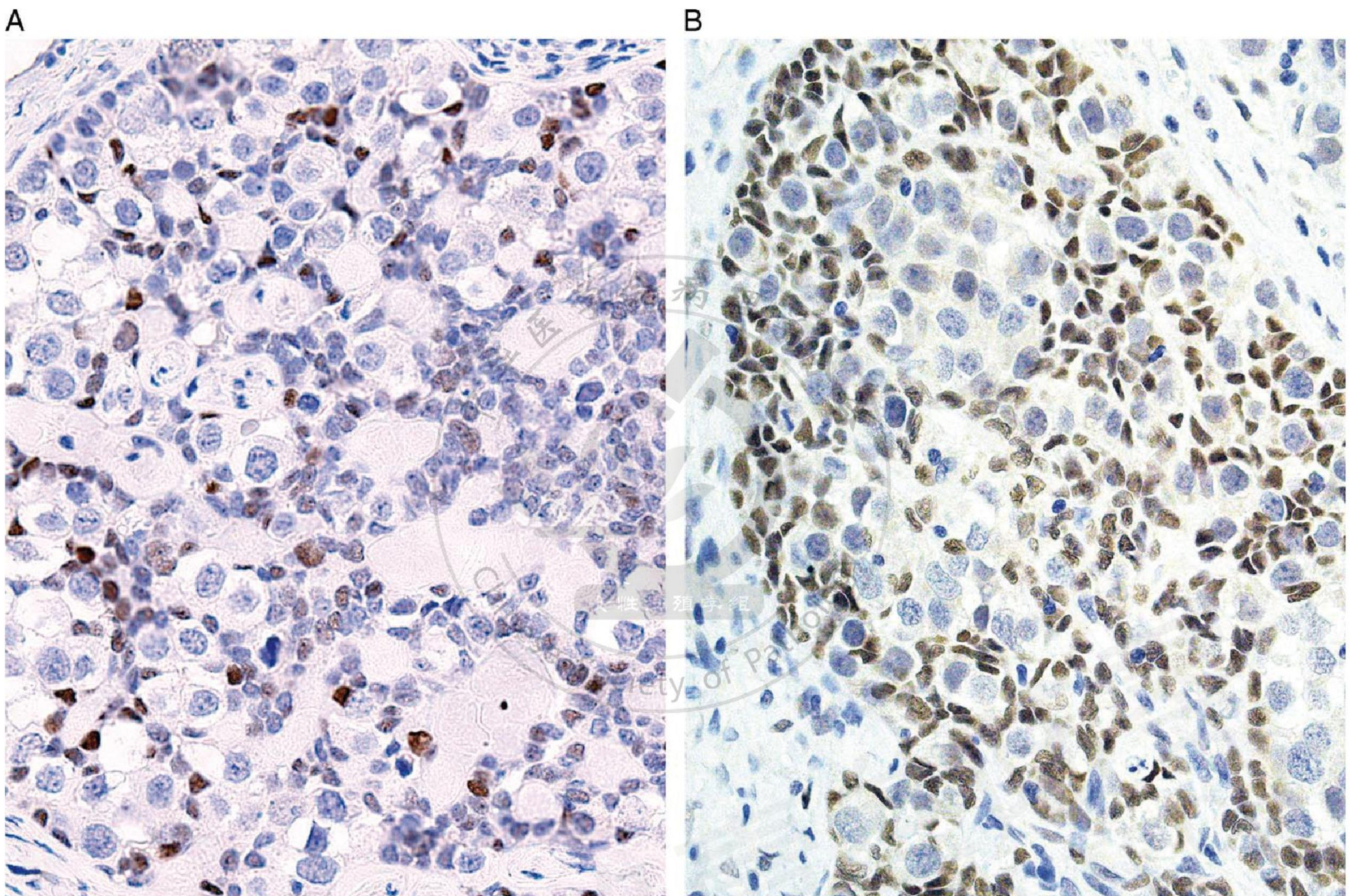


图7. (A) 性腺母细胞瘤的少量性索细胞 SOX9 的斑片状弱至中度核着色。(B) 大多数性索细胞显示出对 FOXL2 的强核着色。

殖细胞的通用标记物—人小鼠 VasA 基因同源基因 (VASA) 染色阳性。随后其他人证实了关于 UGT 的研究结果^[54,55]。Cools 等人^[53]假设在某些情况下 UGT 最终凝聚成性腺母细胞瘤特征性的圆形巢状结构。这一假设通过一例 14 岁性腺母细胞瘤患者得到了支持，该患者在 4 个月龄时的活检结果显示为 UGT，但未被注意到。令人惊讶的是，UGT 的镜下图像与 Scully 博士在日常实践中认识到的一种不寻常的性腺母细胞瘤模式相似，他将其称为“分割性”。这些变异形态表现出与经典病例相同的组织结构，即明显的条索状至不规则的嵌套结构。一些病例能够密切模仿无性细胞瘤的条索状生长模式，这些性索细胞需要仔细查找或使用适当的性索细胞免疫标记物才能被识别 (图 8)。然而 Scully 博士认识到另一种具有欺骗性的性腺母细胞瘤模式，与条索状/UGT 模式一样容易与无性细胞瘤的混淆，但与之不同的是它显示出性腺母细胞瘤成分的弥漫性或扩张性生长方式 (图 9)。低倍镜下很容易被误诊为无性细胞瘤，高倍镜下才能找到相关的性索细胞。这两种模式的性腺母细胞瘤与无性细胞瘤的鉴别十分重要，因为性腺母细胞

瘤与无性细胞瘤相比仍然是一种原位病变，没有转移能力。我们在有关这一主题的论文中向 Scully 博士最初的观察致敬，并将这种肿瘤模式称为“Scully 的分割性性腺母细胞瘤”。^[56]

1997 年，Jorgensen 等人^[57]基于 Feulgen 染色切片的单细胞光度测定以及肿瘤生殖细胞标记物的免疫组化反应，证实了性腺母细胞瘤内的生殖细胞是异质性的。DNA 含量呈二倍体和四倍体峰，有的表达肿瘤生殖细胞标志，有的则不表达。仔细检查一些性腺母细胞瘤病例发现与无性细胞瘤细胞相似的细胞，但也有一些类似原始生殖细胞和精原细胞的细胞 (图 10)。这些观察结果与 Y 染色体物质的持续存在相吻合，支持性腺母细胞瘤发生在伴有睾丸分化的畸形性腺内。

Robert E.Scully 博士对性发育障碍著作的其他贡献

如果不简要说明 Scully 博士对 DSD 文献的其他贡献，这篇文章将是不完整的，这些贡献主要是由他自己或与他人共同合作撰写综述的形式。如前所述，他对雄激素不敏感综合征 (睾丸女性化) 的兴趣可以追溯到他早年在马萨诸塞州总医院

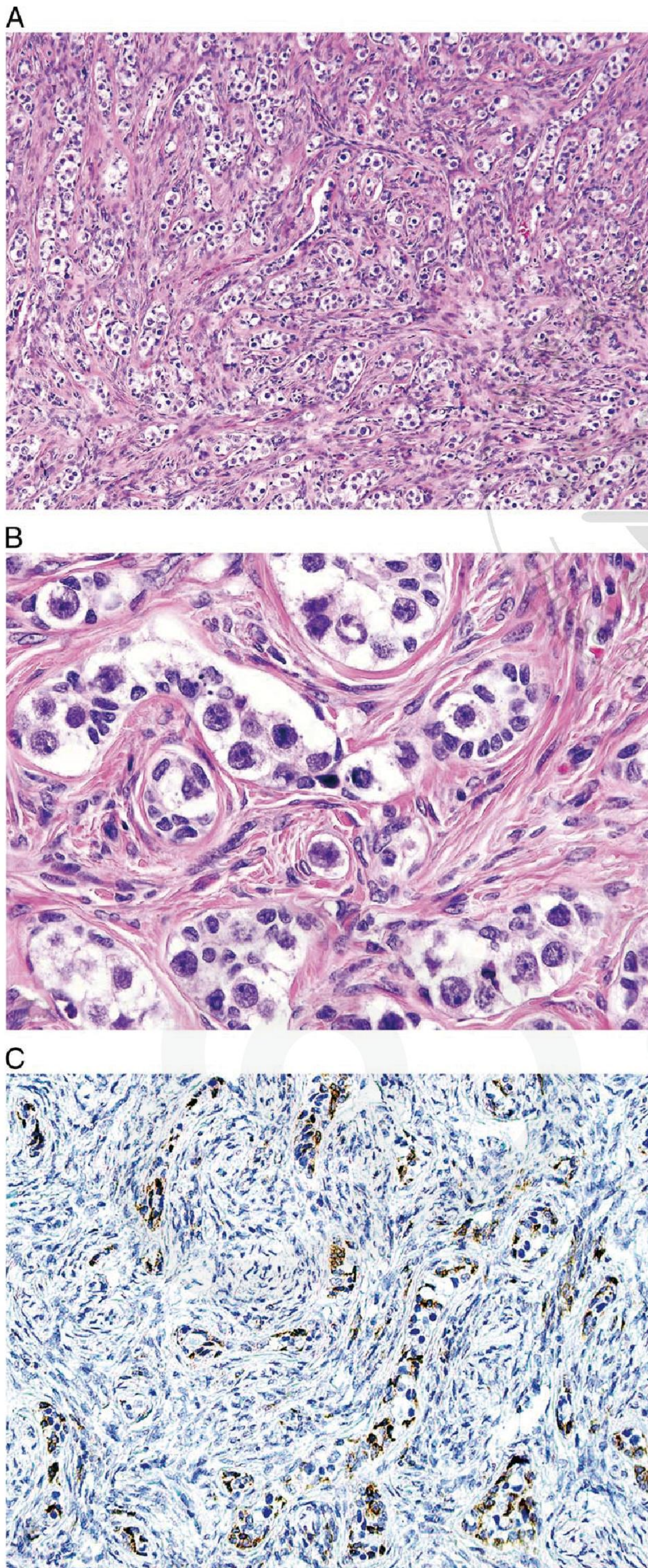


图8.分割性性腺母细胞瘤。这种形态也被称为“未分化性腺组织”。(A) 纤维间质中条索状及巢状排列的生殖细胞和性索细胞。(B) 条索状及巢状排列的肿瘤性生殖细胞和性索细胞。(C) 抑制素的免疫染色在条索状的性索成分中呈阳性。

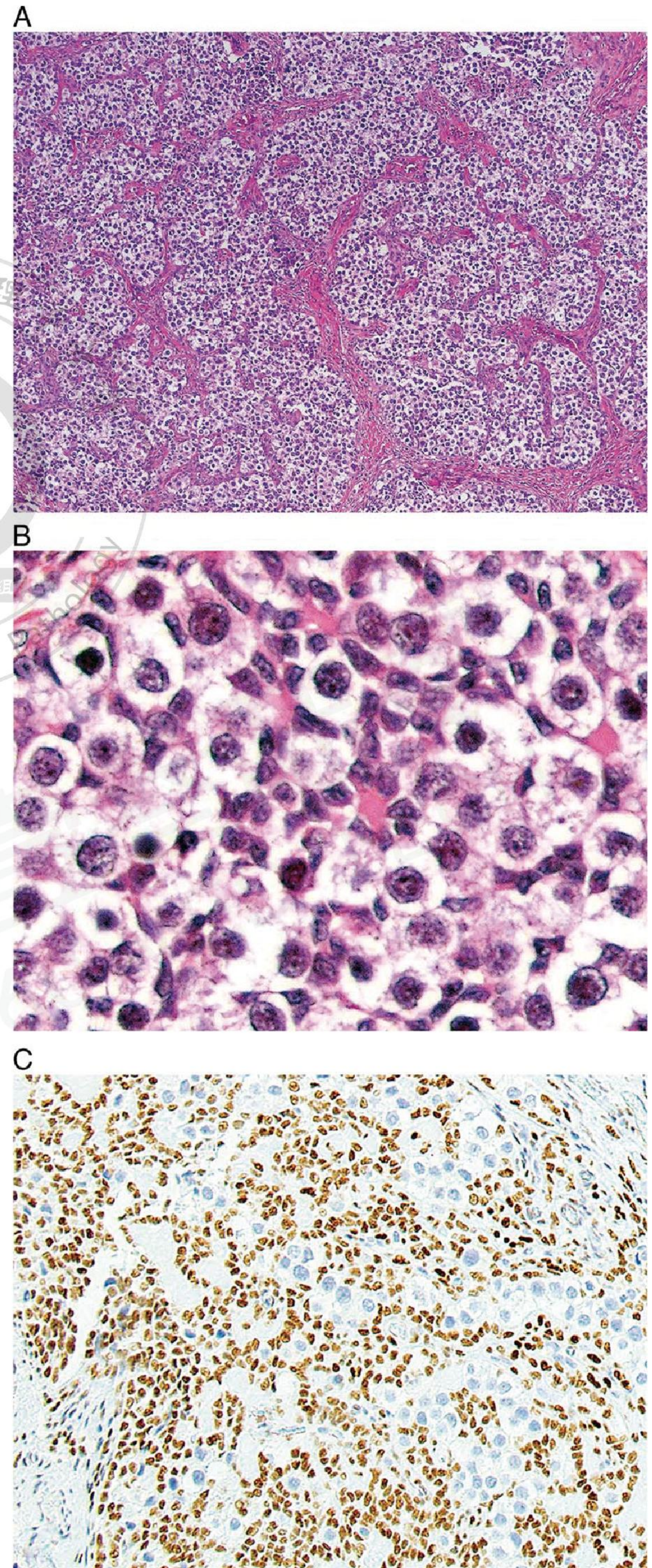


图9.分割性性腺母细胞瘤，膨胀性生长模式。(A) 融合的细胞巢很容易被误认为是无性细胞瘤。(B) 在高倍镜下，可以看到生殖细胞、性索细胞和小的球状基底膜沉积物。(C) 类固醇生成因子-1 免疫染色显示大量性索细胞的细胞核。

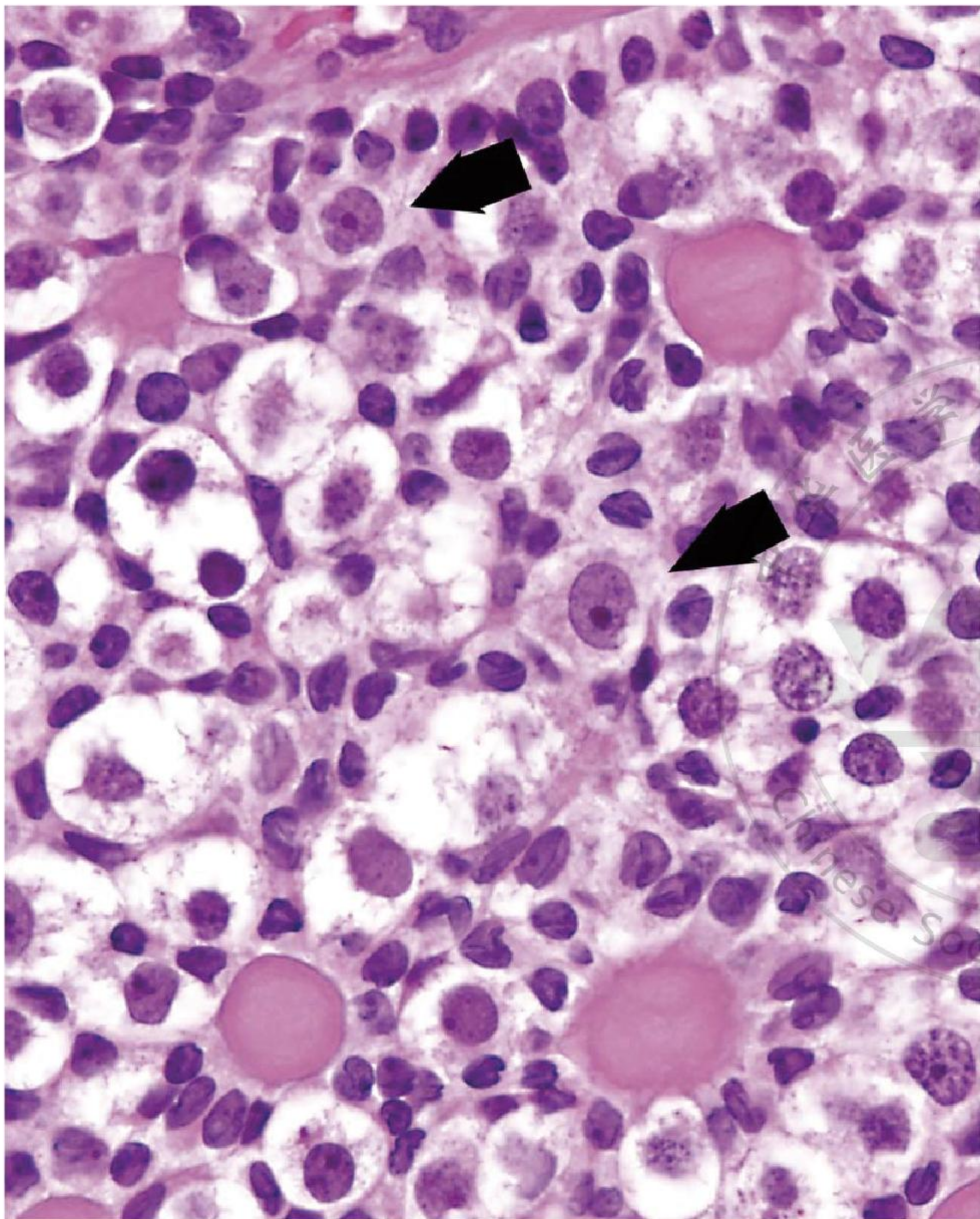


图10.高倍镜显示性腺母细胞瘤巢的生殖细胞的异质性。一些类似无性细胞瘤细胞（箭头），而另一些则表现为非肿瘤细胞（例如箭头下方）。有明显的球状基底膜沉积物。

任教的时期。事实上，虽然我们无法确定他在 20 世纪 50 年代初期对性腺母细胞瘤的研究和与 Morris 博士合作的睾丸发育不全的工作之间的时间关系，但他对 DSD 性腺病理学的第一项研究可能与睾丸女性化有关。在随后的几年里，他会诊多例该疾病并积累了丰富的经验，使他在 1990 年左右与 Joanne L. Rutgers 博士一起作为第一作者报告了 43 个病例^[6]。他们的研究非常详细地描述了 40 例完全雄激素不敏感综合征和 3 例不完全雄激素不敏感综合征的临床病理特征。1987 年 Rutgers 博士再次作为第一作者撰写了一篇关于双性综合症睾丸病理学的长篇综述。该综述总结大量可能出现的复杂的情况，提供了许多插图，并引用了 100 多篇参考文献。这篇综述历久弥新。

另一篇关于与性发育异常相关肿瘤的长篇综述，专注于儿科和内分泌学科，由 Scully 博士早些时候撰写并于 1981 年发表^[3]。作为第一个认识并描述幼年型粒层细胞瘤独特特征的人，经常有发生在异常性腺中的肿瘤病例请他会诊，他在

1985 年报告了三个病例^[4]。1990 年，美国和加拿大病理学学会的“长期课程”致力于生殖障碍的病理学，我们预计组织者没有考虑很久就邀请 Scully 博士发表题为“遗传性疾病的性腺病理学”的演讲。这次演讲之后，他在随后一年该课程的论文集中发表了一篇相关主题的 30 页论文^[7]。这篇文章在未来几十年内作为参考文献被引用。最后，他与 Enid Gilbert-Barness 博士（Scully 博士与合著者及其丈夫关系良好）合著了几版著名的《波特的胎儿、婴儿和儿童病理学》。

结束语

以上对性腺母细胞瘤的概述以及对其研究工作的简要提及，并不能真正展现 Scully 博士面对 DSD 患者时所遇到的各种复杂情况和临床病理方面的卓越理解。他所书写的内容为未来多年研究这些疾病的人提供帮助。实际上，在他去世近十年后（2012 年 10 月），他积累的研究材料仍然为同行评议提供了基础，已经有出版物出版了临床上我们感兴趣的一系列恶性生殖细胞肿瘤相关病例，而非纯粹的无性细胞瘤^[9]。此外，Scully 博士的咨询档案中可能包含更多复杂的病例，在性腺异常的患者中出现了各种临床表现和同样多样的病理异常。他通常谦逊的对病例进行反馈，这些信件通常超过一页，包含非常有见地的评论，并经常提供适当的参考文献，总而言之，这证明了他对这个领域的非凡理解。Scully 博士对性腺母细胞瘤独特性质的开创性研究，帮助我们进一步理解这一实体肿瘤，为随后的免疫组织化学、分子和遗传学进展阐明其发病机制奠定了基础。

参考文献

1. Scully RE. Gonadoblastoma; a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production. *Cancer* 1953;6:455-63.
2. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970;25:1340-56.
3. Scully RE. Neoplasia associated with anomalous sexual development and abnormal sex chromosomes. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1981;8:203-17.
4. Young RH, Lawrence WD, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor—another neoplasm associated with abnormal chromosomes and ambiguous genitalia. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1985;9:737-43.

5. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:275-91.
6. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:126-45.
7. Scully RE. Gonadal pathology of genetically determined diseases. In: Kraus FT, Damjanov I, eds. *The Pathology of Reproductive Failure*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:257-85.
8. Scully RE, Gilbert-Barness E. Intersex disorders. In: Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, et al, eds. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007:1431-52.
9. Segura SE, Young RH, Oliva E, et al. Malignant gonadal germ cell tumors (other than pure germi-noma) in patients with disorders of sex develop-ment: a report of 21 cases based largely on the collection of Dr Robert E. Scully, illustrating a high frequency of yolk sac tumor with prominent hepa-toid and glandular features. *Am J Surg Pathol* 2022;46:664-76.
10. Harris NL, Scully RE. The clinicopathological conferences (CPCs). In: Louis DN, Young RH, eds. *Keen Minds to Explore the Dark Continents of Disease A History of the Pathology Services at the Massachu-settes General Hospital*. Boston, MA: Massachusetts General Hospital Press; 2011:349-62.
11. Young RH. An interview with Robert E. Scully. *MD J Urol Pathol* 1996;4:111-23.
12. Young RH. Clement PBXXX Robert E Scully, MD. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:2-23.
13. Naftolin F, Schwartz PE. John McClean Morris, 1914-1993. *Trans Am Soc Obstet Gynecol* 1993;XII:lxvii.
14. Kohorn EI. John McLean Morris: a career in surgery, gynecology and reproductive physiology. *Conn Med* 2009;73:223-7.
15. Morris JM, Scully RE. *Endocrine Pathology of the Ovary*. St. Louis: C. V. Mosby Co; 1958.
16. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gyne-col* 1953;65:1192-211.
17. Case Records of the Massachusetts General Hospi-tal. Case 37492: dysgerminoma (seminoma) of right gonad mixed with either granulosa-theca or Serto-li-Leydig elements. *N Engl J Med* 1951;245:905-9.
18. Case Records of the Massachusetts General Hospi-tal. Case 23012: embryonal carcinoma of the ovaries. *N Engl J Med* 1937;216:27-30.
19. Dixon FJ, Moore RA. Testicular tumors; a clinico-pathological study. *Cancer* 1953;6:427-54.
20. Carleton RL, Friedman NB, Bomze EJ. Experiment-al teratomas of the testis. *Cancer* 1953;6:464-73.
21. Moore KL, Graham MA, Barr ML. The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1953;96:641-8.
22. Marberger E, Boccabella RA, Nelson WO. Oral smear as a method of chromosomal sex detection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;89:488-9.
23. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150:70-2.
24. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, et al. Occur-rence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a popula-tion study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3199-202.
25. Kwon A, Hyun SE, Jung MK, et al. Risk of gonadoblastoma development in patients with Turner syndrome with cryptic Y chromosome material. *Horm Cancer* 2017;8:166-73.
26. Sallai A, Sólyom J, Dobos M, et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: Screening of 130 patients. *J Endocrinol Invest* 2010;33:222-7.
27. Ulbright TM, Kao CS. Gonadoblastoma. In: WHO Classi-fication of Tumours Editorial Board. Gonadoblastoma. *Female Genital Tumours* (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020:140-2.

28. Prat J, Bhan AK, Dickersin GR, et al. Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (endodermal sinus tumor with hepatoid differentiation): a light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical study of seven cases. *Cancer* 1982;50:2355-68.
29. Frasier SD, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *J Pediatr* 1964;64:740-5.
30. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17:467-70.
31. Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, et al. Association of an anatomic-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. *Arch Fr Pediatr* 1967;24:729-39.
32. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76:585-93.
33. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, et al. Germ-line mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67:437-47.
34. Patel PR, Pappas J, Arva NC, et al. Early presentation of bilateral gonadoblastomas in a Denys-Drash syndrome patient: a cautionary tale for prophylactic gonadectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:971-4.
35. Tanteles GA, Oakley S, Christian M, et al. Denys-Drash syndrome and gonadoblastoma in a patient with Klinefelter syndrome. *Clin Dysmorphol* 2011;20:131-5.
36. Mazen I, Hassan H, Kamel A, et al. WT1 gene mutation, p.R462W, in a 46,XY DSD patient from Egypt with gonadoblastoma and review of the literature. *Sex Dev* 2017;11:280-3.
37. Miller RW, Fraumeni JF, Jr, Manning MD. Association of Wilms' s tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 1964;270:922-7.
38. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116:984-8.
39. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, et al. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978;61:604-10.
40. Francke U, Holmes LB, Atkins L, et al. Aniridia-Wilms' tumor association: evidence for specific deletion of 11p13. *Cytogenet Cell Genet* 1979;24:185-92.
41. Swyer GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955;2:709-12.
42. Alam S, Boro H, Goyal A, et al. 46, XY complete gonadal dysgenesis with pubertal virilisation due to dysgerminoma/ gonadoblastoma. *BMJ Case Rep* 2020;13:e235501.
43. Ng SB, Yong MH, Knight LA, et al. Gonadoblastoma-associated mixed germ cell tumour in 46,XY complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): analysis of Y chromosomal genotype and OCT3/4 and TSPY expression profile. *Histopathology* 2008;52:644-6.
44. Magenis RE, Tochen ML, Holahan KP, et al. Turner syndrome resulting from partial deletion of Y chromosome short arm: localization of male determinants. *J Pediatr* 1984;105:916-9.
45. Buell-Gutbrod R, Ivanovic M, Montag A, et al. FOXL2 and SOX9 distinguish the lineage of the sex cord-stromal cells in gonadoblastomas. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:391-5.
46. Hersmus R, Kalfa N, de Leeuw B, et al. FOXL2 and SOX9 as parameters of female and male gonadal differentiation in patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *J Pathol* 2008;215:31-8.
47. Kao CS, Ulbright TM, Idrees MT. Gonadoblastoma: an immunohistochemical study and comparison to Sertoli cell nodule with intratubular germ cell neoplasia, with pathogenetic implications.

- Histopathology* 2014;65:861-7.
48. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer* 2019;19: 522-37.
 49. Disteche CM, Casanova M, Saal H, et al. Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46,XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:7841-4.
 50. Page DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 1987;101(suppl): 151-5.
 51. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, et al. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1400-7.
 52. Vogt PH, Besikoglu B, Bettendorf M, et al. Gonadoblastoma Y locus genes expressed in germ cells of individuals with dysgenetic gonads and a Y chromosome in their karyotypes include DDX3Y and TSPY. *Hum Reprod* 2019;34:770-9.
 53. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2404-13.
 54. Beaulieu Bergeron M, Lemieux N, Brochu P. Undifferentiated gonadal tissue, Y chromosome instability, and tumors in XY gonadal dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:445-59.
 55. Palma I, Garibay N, Pena-Yolanda R, et al. Utility of OCT3/4, TSPY and β -catenin as biological markers for gonadoblastoma formation and malignant germ cell tumor development in dysgenetic gonads. *Dis Markers* 2013;34:419-24.
 56. Kao CS, Idrees MT, Young RH, et al. "Dissecting gonadoblastoma" of Scully: a morphologic variant that often mimics germinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1417-23.
 57. Jorgensen N, Muller J, Jaubert F, et al. Heterogeneity of gonadoblastoma germ cells: similarities with immature germ cells, spermatogonia and testicular carcinoma in situ cells. *Histopathology* 1997;30:177-86.