

Testisin Germ Hücreli Tümörleri

GERM CELL TUMORS OF TESTIS

Doç.Dr.Ö.Fahrettin GÖZE , Doç.Dr. Handan Aker GÜNEŞ ,
Dr.Gülay ÖZBİLÜM, Dr.Ender DÜZCAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, SİVAS

ÖZET

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (CÜTF) Patoloji Anabilim Dalına kuruluşundan (1977), 1989 yılı Haziran ayı sonuna kadar gönderilen vakalar arasında teslis ve paratestiküler dokulara ait 20 tümör vakası bulunmaktadır. Bu vakaların 18'i testisin germ hücreli tümörü olup, 6'sı kombinasyon halindedir. Diğer 2 vaka epididime ait "adenomatoid" tümördür. Elde edilen klinikopatolojik bulgular, teslis tümörlerin de çok parça ve seri kesitler alınarak detaylı mikroskopik inceleme yapılmasının edavi ve prognoz yönünden büyük önemi olduğunu ortaya koydu.

Analılar Kelimeler: Testis, Germ hücreli tümör

T Klin Araştırma 1991, 9:298-304

Teslis tümörleri tüm erkek genitouriner sistem tümörlerinin yaklaşık % 5-10'unu, erkeklerde görülen malign tümörlerin ise % 1'ini oluşturur. Bunların da % 95'i germ hücreli tümörler olup bir veya birden fazla (kombine) hücre tipinden meydana gelebilirler (1-5). Bazı kaynaklarda germ hücreli tümör insidansı 3:100 000 olarak verilmekte

Geliş Tarihi: 19.2.1990

Kabul Tarihi: 8.12 1990

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ö.Fahrettin GÖZE
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD, SİVAS

*Bu makale, 15-19 Mayıs 1989 tarihleri arasında İstanbul'da toplanan VIII. Ulusal Kanser ve V. Pediatrik Tümörler Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

SUMMARY

From the establishment date (1977) of Pathology Department of Medical School of Cumhuriyet University to June 1989, 20 tumors belonging to testis and paratesticular tissues are encountered, 6 of them were combined types and 2 of them were adenomatoid tumors of epididymis. Clinicopathologic findings noted that several biopsies must be done in patients with testicular tumors for planning the correct initial treatment and having better prognosis.

KeyWords: Testis, Germ cell tumor

TurkJRescMctSci 1991, 9:298-304

ve bu tümörlerin tüm erkek genital sistem tümörlerinin % 4.6'lık kısmını oluşturduğu bildirilmektedir (6). Ayrıca teslis tümörlerinin 18-34 yaş grubunda tümöre bağlı ölümler arasında lösemi, Hodgkin lenfoması ve beyin tümörlerinden sonra 4 üncü sırayı aldığı belirtilmektedir (2). Son yıllarda, kombine germ hücreli tümör oranının giderek arttığı dikkati çekmektedir (6), Germ hücreli tümörler teslisten başka overde ve her iki cinste ekstragonadal lokalizasyonlarda da görülebilir (7-10). Ancak ovariyal germ hücreli tümörler, başta dermoid kist olmak üzere genellikle benign şekillerdir (7,8). Buna karşılık, testiküler germ hücreli tümörlerin çoğu maligndir (3,11).

Bu tümörler için üzerinde durulan etiyolojik faktörler arasında en önemlisi "mal descencuz"dur

(2,4,6,11-13). Bu vakalarda tümör gelişme riskinin normal populasyona göre 14 kez fazla olduğu bildirilmektedir (3).

Testiküler germ hücreli tümörler öncelikle periaortik ve iliak, daha sonra mediastinal ve sol supraklaviküler lenf nodlarına metastaz yaparlar. Ayrıca inguinal lenf nodu ve akciğer metastazları da görülebilir (14). Bu metastazlar genellikle tümörle aynı yapıdadır. Nadiren bilateral teslis tutulumu gösteren vakalar da vardır (15).

MATERYAL VE METOD

CÜTF Patoloji Ana Bilim Dalına kuruluşundan (1977), 1989 yılı Haziran ayı sonuna kadar gönderilen vakalar arasında toplam 20 adet testis tümörü bulunmaktadır. Bunların 18 tanesi germ hücreli tümör, diğer 2'si epididimic ait adenomatoid tümördür. Çalışmamızın konusunu oluşturan germ hücreli tümörlere ait makroskopik özellikler rapor arşivindeki kayıtlardan, mikroskopik özellikler ise lam arşivindeki hemaloksilen-Eosin boyalı lamlardan elde edilmiş; özellikle son iki seneye ait vakalar çok sayıda parça ve seri kesitler alınmak suretiyle incelenmiş, bir vakada PAS boyası uygulanmıştır.

BULGULAR

Söz konusu CÜTF Patoloji Ana Bilim Dalı materyali içinde 18 adet germ hücreli teslis tümörü bulunmaktadır. Bunları Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği ve kombine tümörlere ait kısmını modifiye ettiğimiz testis tümörleri klasifikasyonuna göre sınıflandırdığımızda dağılımları şu şekildedir (Tablo 1):

Bu tümörlerin yaş dekadlarına göre dağılımı ise şu şekildedir (Tablo II):

Tablo 1. CÜTF Patoloji ABD'de Görülen Teslis Tümörleri

A-Saf Şekiller	Sayı	Oran (%)
1) Seminom (Klasik)	5	27.7
(Spermatositik)	2	10.1
2) Embriyonal karsinom (ECa)	4	22.2
3) Teratom	1	5.6
B-Kombine Şekiller		
1)Teratokarsinom	4	22.2
2) Teratom-ECa. Endodermal		
sinüs Tm (EST)	1	5.6
3) Seminom-EOa	1	5.6
TOPLAM	18	100

Tablo 2. Testis'in Germ Hücreli Tümörlerinin Yaş Dağılımı

Yaş	Vaka Sayısı	%
0-10	1	5.6
11-20	4	22.2
21-30	7	38.8
31-40	1	5.6
41-50	2	11.2
51-60	1	5.6
61-70	1	5.6
Bilinmeyen	1	5.6
TOPLAM	18	100

Lokal izasyon

18 adet testiküler germ hücreli tümörün 6'sı sağ, 8'i sol testiste olup biri bilateraldir. Buna göre lokalizasyonu bilinen 15 vakanın % 40'ı sağda, % 53'ü solda lokalizedir. Bir vaka bilateraldir. Geri kalan 3 vakanın lokalizasyonu bildirilmemiştir.

Makroskopik Özellikler

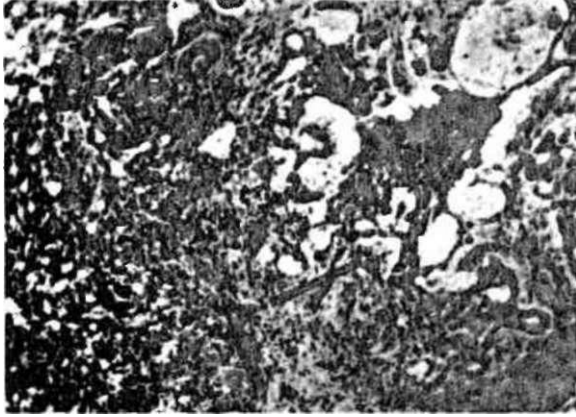
Makroskopik özellikleri hakkında bilgi edinebildiğimiz 18 vakanın en büyüğü 17x6x6cm ölçülerinde ve 220 gr ağırlığında olup mikroskopik olarak bir "teratokarsinom" vakası idi. Buna karşılık en küçük tümör 6x5x1 cm ölçülerindeki bir seminomdu. Büyüklük bakımından vakalarımızı bize oldukça pralik görünen 0-5, 6-10, 11-15 ve 16-20cm olmak üzere 4 gruba ayırdık ve dağılımını belirledik. Büyüklük dışındaki başlıca makroskopik özellikleri solid ve kistik yapılar, hemoraji ve nekroz alanları şeklinde inceleyip dağılımlarını ve histolojik tiplerle ilişkisini tespit ettik.

Mikroskopik Özellikler

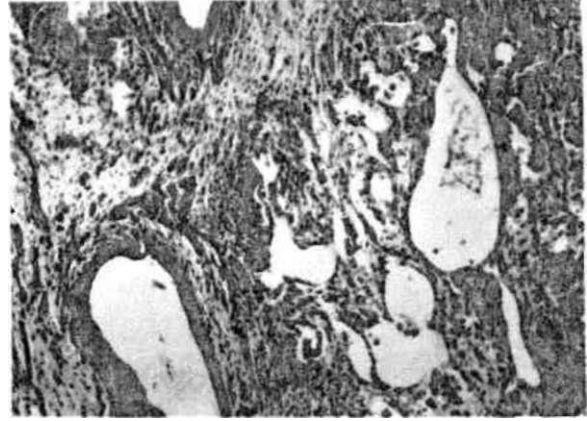
Teratomlar ve kombine tümörlerindeki teratomatöz komponentler, daha çok kırıkdam, kemik, düz kas, yağ ve bağ dokusu gibi mezodermal elemanlarla gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi mukozalarına ait epitel dökümlü, bazıları kistik guddeler ve glial dokudan meydana geliyordu.

ECa alanlarında daha çok adenoid, solid ve trabeküler yapılar hakimdi.

EST, serimizde saf şekilde mevcut olmayıp, bir teratokarsinom vakasında ayırıcı tanı güçlüğü yaratan küçük retiküler bir odak şeklindeydi (Şekil 1,2). ECa ve teratokarsinomlarda düzenli ve düzensiz sınırsız hücreler, bazı vakalarda damar ve sinir invazyonu görüldü. Ayrıca çevre testis dokusunda



Sekil 1. Kombine germ hücreli testi» tümörü vak'asında embriyonal karsinomdan endodermal sinüs tümörüne geçiş alanı (içi boş okta ipretli) (HirtOO).



Şekil 2. Şekil 1'de görülen tümörlerdeki başka bir alanda tek sıralı endoilyal elemanlarla döşemeli mikrokistik ve/iküllerden meydana gelen endoderm*t sinüs tümörü (resmîn saf yana) ve iki adet kistik gJandb taraklı:rize teratom alanı (oklarla ipretli); arada geniş fibromûsScüSer sınama (HlattOO).

atrofi, interstisyel yayılsm, intralübüler malign germ hücreleri ve Lcydig hücre hiperplazisi şeklinde değişiklikler dikkati çekti.

Bunun dışında, vakalarımızı Coİlins'in yaptığı T N M klasifikasyonunu esas alarak 4 evreye ayırdık (16):

Evre I: Tümör **testis** dokusuna sınırlı,

Evre II: Tümör tanıca albuginea boyunca yayılmış,

Evre III: Tümör **rete** testis ve/veya epididime yayılmış,

Evre IV; Tümör spermatik kordon ve/veya skrotum duvarına invazyon yapmış.

Tim bu makroskopik ve mikroskopik özelliklerle evclendirme sonuçları Tablo IH'de toplu olarak verilmiştir.

T A R T I Ş M A

Testis tümörlerinin % 95'i germ hücreli tümörlerdir (1-3,6). Överde dc benzer germ hücreli tümörler görülebilir. Ancak testistekilerc oranla daha nadir olup tüm över tümörlerinin % 20-25'ini oluşturur. Ayrıca bunların çoğu başta "dermoid **kist**" olmak üzere selim şekillerdir. Malign şekilleri % 2-3 arasındadır (7,8). Buna karşılık, testisin germ hücreli tümörlerinin çoğu maügn'dir (3,11). Nitekim bu çalışmamızda incelediğimiz 18 vakanın i'i (% 5S) **benign** kistik teratom, diğerleri (% 94.5) malign davranışlı olan seminom (klasik ve spermatositik) ve ECa gibi **saf** germ hücreli tümörlerle teratokarsinom gibi kombine şekillerdir.

Kombine germ hücreli tümörlerin oranı literatürde % 14-40 arasında değişmektedir (2,3,11,17,18). Hattâ son yıllarda kombine şekillerin oranının % 62'yc kadar çıktığı bildirilmektedir (6). Bu belirgin oran farkı, testisin germ hücreli tümörlerinin Amerikan ve tngîliz ekollerine gere i r»h şekillerde adlandırılıp sınıflandırılmasından ileri gelmektedir (3,11), Küçük olmakla birlikte bizim serimizde 18 vakanın 12'si (% 66.69 saf, 6'sı (% 33.3) kombine germ hücreli tümördür. Daha önce yaptığımız retrospektif çalışmalarda kombine tümörlerin oranı % 24 ve % 6.5 olarak bulunmuştur (19,20). Bu belirgin oran farkı, prognoz ve tedavi şeklinin seçimi açısından son derece önemli olan kombinasyonların belirlenebilmesi için tümörden çok sayıda örnek parça ve seri kesitlerin alınması gereğini ortaya koymaktadır. Kombine şekillerin en sık görüleni yaklaşık % 14-23 oranı ile teratokarsinomdur (2,3). Bizim serimizde ise kombine germ hücreli tümörlerinin 2/3'si (% 66.6) teralokarsinomdur. Bu farkın da, serimizin küçük oluşundan ileri geldiğini düşünmekleyiz. Serimizdeki diğer kombine tümörler birer adet teratom + EST + ECa ve seminom + ECa kombinasyonudur.

Burada bazı önemli ayına tanı problemleri üzerinde durmak isliyoruz:

1) ECa'un solid alanları belirgin olduğunda seminomdan ayrımı güç olabilir. Seminom, lenfoid alveoler stroma içinde sitoplazma sınırları belirgin, açık eozinofilik, iri ve poligonal hücre yuvalarından meydana gelir. Yapısında granülatöz odaklar

bulunabilir. Halbuki ECa hücrelerinin sitoplazma Hırları belirgin değildir ve daha koyu cozinofilik boyanır.

2) ECa ile ESTnün ayrımı da bazen güç olabilir. Özellikle ESTnün mikrokislik-miksomatüz patcrleri ile solid-mikrokislik ve indülr-ah/eoler patcrleri ECa ile karıştılabılır. Bu durumda hücre özelliklen, yardımcı olabilir: ECA hücreleri daha granüler-sitoplazmalıdır. Daha belirgin hücre ve çekirdek pleomorfizmi vardır. Nüklcoluslar daha belirgin-dir. Bunun dışında perivasküler epitelyal hücre düşmesi ile karakterli Schiller-Duval cisimcikle,, EST için tipiktir ve kesin tanıya çok yardım eder (8). Morfolojik özelliklerin dışında bu tümörlerin immunohistolojik özellikleri günümüzde daha kesin birer ayırıcı tanı kriteri olarak kullanılmaktadır (Tablo IV) (21).

AFP, EST'nde PAS boyasıyla histokimyasal olarak da gösterilebilir. AFP globülleri ekstraselüler mesafede pembe boyanan damlacıklar 5 Kri.ide gözlenir.

3) Sinsisyal hücreler: Başta seminom ve ECa olmak üzere çeşitli germ hücreli tümörlerde sıkça görülen bu hücreler özellikle kanama alanlarının çevresinde olduğu zaman koryokarsinom yeninden önem kazanır (22), (Şekil 3). Böyle bir odakla diğer trofoblastik elemanlar da varsa koryokarsinom tanısına varılabilir. Dolayısıyla bu gibi odaklar dikkatle aranmalıdır. Daha önceki çalışmalarımızda bu yöntemle tespit edebildiğimiz koryokarsinom odaklarına bu çalışmamız* rasllayamadık. Ayrıca, sinsisyal hücreler bazı hal-lerde küçük boşlukların çevresinde goblet hücreleriyle ve skuamoid hücrelerle birlikte yer alarak "kistik atipik koryokarsinoma" denilen özel r'bloyu da oluşturabilir(23). Burada, sinsisyal hücrelerde kistik genişlemelere varan intrasitoptaz-



Şekil A. Kombine germ hücreli testis tümörlerinde kanama alanları çevresinde ve içinde düzensiz (atipik) sinsisyal dev hücreleri, (sol-üst kösede), sağ yanda teratomatöz elemanlar, arada miksoid stroma görülmektedir (MEX40)

mik lumen formasyonları dikkati çeker. Koriyokarsinoma benzer kistik veya teratomatöz patcrlcrin bulunduğu tümörlü hastalarda prognozun oldukça iyi olduğu da belirtilmektedir (23).

4) Kanama ve nekroz bu tümörlerde hem makroskopik, hem de mikroskopik olarak sık görülen bulgulardır. Nitekim 6 vakamızda kanama, 10 vakamızda da nekroz gördük. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, nekrozun bazı durumlarda seminom ve seminomatöz komponenti örtübüceğidir. Hatta nekrozun çok fazla olduğu durumlarda bazı yazarlar, Türkçe'ye "yanıcı seminom" olarak çevirdiğimiz "burned out seminoma" (Alm.: "ausgebranntes Seminom") terimini kullanmaktadırlar (3,18). Kanama alanları yukarıda da belirtildiği gibi, çevresinde sinsisyal dev hücreler bulunduğu zaman ayrı bir önem kazanmaktadır.

Çevre teslis dokusu değişiklikleri de tümörün histogenezi yönünden üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Bu değişikliklerden bir kısmı "Intratubular Germ Celi Neoplasia" (IGCN) olarak adlandırılmakta ve 5'e ayrılmaktadır (24):

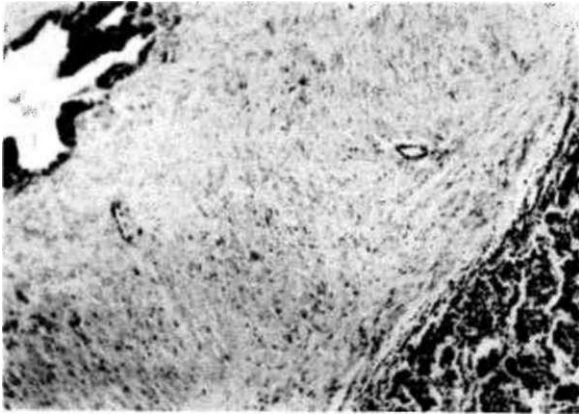
1. IGCN, nonklasİfiye,
2. IGCN, eksİratübülr yayılıra gösteren lip,
3. İnatübüicr seminom,
4. İnatübüicr ECa,
5. IGCN, diğer şekiller.

Mostofi, diğer şekiller alı grubunda yolk sac tümörü ve koryokarsinomun inİratübülr dönemini ayırt etliğini bildirmiştir (5). Benzer şekilde, infertilite araştırması için yapılan testis biyopsi materyal* lerinin incelenmesinde de bu tür değişikliklere

Tablo 4. Testis ve Överin Germ Hücre ' tümörlerinin İmmunohistolojik Klasifikasyon- (21)

TÜMÖR	AFP	HCG
Germinom (seminom-d isgerminom)	(-)	(-)
. atom	(-)	(-)
ECa	(+)	(+3)
EST	(+)	(-)
Kariyokarsinom	(-)	(+)

rastlanabilir ve bir süre sonra bu vakalar "invaziv tümör"e dönüşebilir (24,25). Bazen de bunun tersi, yani intratübüler yayılım olabilir. Ancak bunları IGCN'nin herhangi birinden ayırmak hemen hemen imkansızdır. Biz de bir kombine tümör vakamızda tümör çevresindeki teslis dokusunda intratübüler malign germ hücrelerine rastlamakla birlikte herhangi bir yorum yapabilmemiş değiliz. Testiküler germ hücreli tümörlerin metastazlarında da ilgi çekici değişikliklerle karşılaşmaktadır. Bu lümörlerin metastazları, tümörle aynı morfolojik özelliklere sahip olabilecekleri gibi, bazen Tarh görünümüne de arz eder: Teratokarsinom sıklıkla ECa gibi metastaz yapar (26). Saf klasik seminom çoğunlukla yine klasik seminom şeklinde yayılır. Kombine tümörlerde görülen seminom ise nadiren metastaz yapar. Crook, yaygın koryokarsinomatöz metastazlarla ölen pür testiküler seminomlu bir hasta bildirmiştir (27). Fokal koryokarsinomlu mikst germ hücreli tümörler ise pür koryokarsinom şeklinde metastaz yapmaya eğilimlidir (28). Bizim vakalarımız arasında nodal ve ekslanodal, yani lenf ganglionlarına ve lenf ganglionu dışındaki yerlere metastaz yapan yoktur. Collins'in önerdiği TNM klasifikasyonuna göre evrelendirebildiğimiz 13 vakanın 2'si I., 9'u II., 1'er tanesi III. IV. evrelerde bulunmaktaydı (Tablo III). Bu bulgu daha önceki bir çalışmamızla bir ölçüde tezat teşkil etmektedir (19). Bu durum, hem bu serimizin küçük oluşu, hem de vakalarımızın histobiyolojik özellikleriyle açıklanabilirse de, prognoz için yorum yapmaya elverişli olmadığı düşüncesindeyiz. Ancak III. ve IV. evrede bulunan 2 vakamızın son yıllara ait 2 saf klasik seminom vakası olması, bu tümörün radyosen-



Şekil 4. Saf klasik seminom vakasında, lümenin ducius deferens çevresinde yayılımı görülmektedir (sol-üst köşede ducius'un lumeni, arada müsküler duvar tabakası, sağ-alt köşede seminoma ait yayılma görülmektedir). (HEx40).

sibl olmakla birlikte hızla yayıldığı, şeklindeki literatür bilgilerine uygunluk göstermektedir (Şekil 4). Sonuç olarak, testis tümörlerinde, gerek patolojik gerek klinisyen açısından önemli noktaların açıklanması ve klinikopatolojik korelasyonun sağlanabilmesi için tümörden ve çevre dokulardan yeterli parça alınarak seri kesitler yapılmasının gerekliliğini bir kez daha vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Anderson WAD: Synopsis of Pathology. 10th ed. St Ixiuis, Toronto, london: The CV Mosby Co 1981, 379.
2. Moslofi Fk: Testes, scrotum and penis. In: Anderson WAD, Kissanc JM. eds. Pathology. St Ixiuis, Toronto, 1 *an-dön*: The CV Mosby Co 1977, 1022.
3. Mostofî FK, Price EB Jr: Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology. Sec.Ser. Fase 8. Washington DC: A1TP 1973, I.
4. Mostofî FK. 'testicular tumors: Epidemiologic, etiologic and pathologic features. Cancer 1973, 32:1186.
5. Moslofi FK: Pathology of germ cell tumors of testis. A progres report. Cancer 1980. 45:1735.
6. Mostofî FK, Davis CI Jr: Male reproductive system and prostate. In: Kissanc JM.ed. Anderson's Pathology. St I.ouis, Toronlo, Princeton: The CV Mosby Co 1985, 791.
7. Abcll MR: Ovarian neoplasms of childhood and adolescence. In: Blaustein A. ed: Pathology of female genital tract. New York. Heidelberg. Berlin: Springer Verlag 1982, 665.
8. Talerman A: Germ cell tumors of the ovary. In: Blaustein A. ed: Palhology of female genital tract. New York, tteidelberg, Berlin: Springer Verlag 1982, 602.
9. Simson I R. Iampe I, Abcll MR: Suprasellar germinomas. Cancer 1968. 22:533.
10. Johnson DE, Lanerj .IP, Mountain (T, Luna M: Ex-tragonodal germ cell tumors. Surgery 1973, 73:85.
11. Pugh RCB: Testicular tumours. Introduction. In: Pugh RGB. ed. Palhology of the testis. Oxford. Ixmdon, Ixlinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publication 1976, 139.
12. [Jattata MA, Chu t'CH, Hilaris US, Whicmore WF, Gol-bey RB: Testicular cancer in cryptorchids. Cancer 1982, 49: 1023.
13. Martin DC, Menck MR: The undescended testis: manage-ment after puberty. J Urol 1975, 114:77.
14. Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF Jr: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. Cancer 1974. 33:340.
15. Aristozabal S, Davis JR, Miller RC, Moore MJ, Bone MLM: Bilateral primary germ cell testicular tumors: Repon of four cases and review of the literature. Cancer 1978. 42:591.

16. Collins WE: TNM clasification of malignant tumours of the bladder, prostate, testis and kidney. *Can J Surg* 1975, 18:468.
17. Dhom G, Stadler F: Männliche geschlechtsorgäne. Die Hodenteratomen. Bücher F, Grundmann E. eds. *Lehrbuch der speziellen pathologic München*, Wien, Baltimore, Urban Schwarzenberg 1979,721.
18. Wehner H, Riede UN, Hoden: In: Riede UN, Wehner IL eds. *Allgemeine und Spezielle Pathologic. Stuttgart*, New York: GeorgThieme Verlag 1986, 722.
19. Göze ÖF, Uysal V: Testisin kombine germ hücreli tümörleri: 202 vaka üzerinde histopatolojik inceleme. *Türk onkoloji Dergisi* 1988, 3(4):541.
20. Köseli İ, Aker H, Ulusoy II: Germ hücreli testis tümörleri (131 olgunun retrospektif değerlendirilmesi). *Ankara Hastanesi Dergisi* 1986, 21(1):49.
21. Kurman RJ, Scardino PT, Mcintire KR, Waldmann TA, Javadpour N: Cellular localisation of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique: A new approach to clasification utilizing tumor markers. *Cncr* 1977,40:2136.
22. Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology*. 6th ed, Stlxuis, Toronto, Ixjndon: 'Hie C.V. Mosby Co 1981, 889.
23. Ulbright TM, I-oehrer PJ: Choriocarcinoma-like lesions in patients with testicular germ cell tumors. Two histologic variants. *Am J Surg Pathol* 1988, 12(7):531.
24. Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: Frequency and relationship to invasive germ cell tumors in infertile men. *IUstopatology* 1978,2:157.
25. Hedinger CII: Pathologie der testikuären und paratestikulären tumoren. *Dtsch Med Wschr* 1977; 102: 489.
26. Bär W, Hedinger OI: Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases. Consequences for the WHO and the British nomenclatures. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1976, 370:41.
27. Crook JC: Morphogenesis of testicular tumors. *J Clin Pathol* 1968, 21:71.
28. Willis GW, Hajdu SI: Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma. Report of five cases. *Am J Clin Pathol* 1973, 59:338.