

CARATTERISTICHE CITOLOGICHE DI 11 CASI DI TIMOMA DEL CANE E DEL GATTO E CORRELAZIONE CON UNA CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA UMANA

CYTOLOGICAL FEATURES OF 11 CASES OF CANINE AND FELINE THYMOMA AND CORRELATION WITH A HUMAN HISTOLOGIC CLASSIFICATION

M. DELL'ORCO¹, W. BERTAZZOLO¹, M. CANIATTI², D. DE LORENZI³, G. GHISLENI², E. SPIRANELLI¹, R. VAILATI FACCHINI⁴

¹ Pronto Soccorso Veterinario, Lodi

² Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria, Università degli studi di Milano

³ Clinica Veterinaria S. Marco, Padova - ⁴ Clinica Veterinaria Oriolo, Castelleone

Lavoro presentato come poster al 17° Congresso annuale ECVIM-CA, 13-15 Settembre 2007, Budapest
Presented at the annual ECVIM-Ca Congress, Budapest 13-15 September 2007 (poster section)

Riassunto

Introduzione e scopo del lavoro - Il timoma è un tumore poco comune negli animali domestici. Gli obiettivi di questo lavoro sono stati quelli di valutare le caratteristiche citologiche del timoma canino e felino e di correlare la morfologia citologica con quella istologica utilizzando uno schema classificativo istologico umano.

Materiali e metodi - I campioni citologici ed i corrispondenti campioni istologici di timomi canini e felini sono stati rivalutati retrospettivamente e classificati in linfocitici, epiteliali e misti in base alla percentuale di linfociti e cellule epiteliali presenti nel campione (rapporto L:E). Sono inoltre stati considerati: aspetti citomorfologici della componente linfocitica ed epiteliale, contaminazione ematica, cellularità e presenza di altri caratteri citologici associati a timoma in letteratura.

Risultati - Sono stati rivalutati 11 casi di timoma (6 cani e 5 gatti). In base al rapporto L:E, citologicamente 8/11 timomi venivano classificati come linfocitici, 1/11 epiteliale, 1/11 misto e 1/11 carcinoma timico; istologicamente 5/11 venivano classificati come linfocitici, 1/11 epiteliale, 4/11 misti e 1/11 carcinoma timico. Complessivamente era presente una scarsa concordanza tra morfologia citologica e classificazione istologica.

Discussione - La componente linfocitica è apparsa in generale la più evidente nei nostri campioni citologici, indipendentemente dal pattern istologico della neoplasia. La concordanza tra citologia e istologia è pertanto risultata scarsa.

Summary

Introduction - Thymoma is an uncommon tumour of domestic animals. The aim of this study was to evaluate the cytological features of thymoma in dogs and cats, and to correlate cytological morphology and histological pattern using a human classification scheme.

Materials and methods - Cytological and histological samples of canine and feline thymomas were reviewed. Samples have been divided into lymphocytic, epithelial and mixed thymoma based on the relative proportion of lymphocytic and epithelial components of the tumour (L:E ratio). Moreover, cytomorphology of epithelial and lymphocytic cells, blood contamination, cellularity and "other findings" reported in literature were evaluated in each sample.

Results - Eleven cases of thymoma were reviewed (6 dogs and 5 cats). Based on the L:E ratio, cytologically 8/11 samples were considered lymphocytic thymomas, 1/11 was considered an epithelial thymoma, 1/11 a mixed thymoma and 1/11 a thymic carcinoma. On histological examination, 5/11 cases were classified as lymphocytic thymomas, 1/11 as epithelial thymoma, 4/11 as mixed thymomas and 1/11 as a thymic carcinoma. Overall a poor agreement was seen between cytology subtype and histology classification.

Discussion - Lymphoid cells appeared the more obvious component in our cytological samples. Overall a poor agreement was observed between cytology and histopathology because lymphoid cells exfoliate more easily on cytological biopsy regardless of the different proportion of lymphoid vs epithelial cells found on histology.

INTRODUZIONE

Il timoma è una neoplasia della componente epiteliale del timo, caratterizzata da una concomitante infiltrazione linfocitaria di entità variabile. È un tumore poco comune sia negli animali domestici che nell'uomo^{1,2}. Nell'uomo, il timoma rappresenta tuttavia la neoplasia primaria più frequente del mediastino craniale con un'incidenza del 47% tra tutte le neoplasie in questa sede³. L'incidenza negli animali domestici non è nota. Il timoma è stato descritto nel cane, nel gatto, nel bovino, nel cavallo, nel maiale e nella pecora. Generalmente colpisce animali adulti/anziani. Non sono riportate predisposizioni di sesso o razza, ma sembra che nel cane le razze medio-grandi siano le più colpite^{1,4}. In uno studio, il Labrador e il Pastore Tedesco sono risultate le razze più rappresentate⁵.

La biopsia transtoracica per aspirazione con ago sottile (FNAB) sotto guida ecografica o tramite tomografia computerizzata (TC) è una tecnica rapida e poco invasiva ormai entrata di routine nella diagnosi di masse mediastiniche negli animali domestici. In medicina veterinaria l'utilità della FNAB nella diagnosi di timoma è ancora controversa e poco studiata. I campioni citologici in cui è presente una doppia popolazione di cellule epiteliali e linfociti sono facilmente diagnosticabili, ma nella nostra esperienza questo non accade regolarmente. I campioni caratterizzati invece dalla predominanza di una singola popolazione cellulare possono dare adito a diagnosi errate: l'aspetto citologico più frequente è l'esclusiva presenza di piccoli/medi linfociti, che possono erroneamente condurre a una diagnosi di linfoma. Inoltre l'aspirazione di aree cistiche o necrotiche, spesso associate a questo tipo di neoplasia, può generare campioni inconclusivi e non diagnostici^{1,4,6,7}.

In questo lavoro è stato dunque rivalutato l'aspetto citologico del timoma nel cane e nel gatto al fine di definire le caratteristiche citologiche che permettono di effettuare una diagnosi di tale tipo di tumore. Inoltre, adattando ai campioni citologici lo schema classificativo istologico umano di Lattes-Bernatz, basato sulla proporzione tra cellule epiteliali e linfociti⁸, si è voluta valutare la concordanza tra la morfologia citologica e istologica di questo tipo di tumore.

MATERIALI E METODI

Nel database di quattro degli autori (WB, MC, DDL, RVF) è stata eseguita una ricerca retrospettiva di campioni citologici aventi diagnosi di timoma in un periodo compreso tra gli anni 2000-2007. I campioni citologici venivano inclusi nello studio solo se era presente una conferma istologica revisionabile. Tutti i campioni erano stati ottenuti tramite FNAB con ago da 22 gauge, sotto guida ecografia, tramite TC, durante la chirurgia o in seguito a necropsia. I campioni erano stati asciugati all'aria e colorati con metodo di May-Grünwald-Giemsa o colorazione rapida tipo Romanowsky (eg. Hemacolor®, Merck, Darmstadt, Germany). I campioni istologici erano stati eseguiti per mezzo di biopsia con aghi biottici tipo tru-cut ottenute tramite TC, durante la chirurgia o in seguito a necropsia. I campioni erano stati fissati in formalina tamponata al 10%, processati e colorati con ematossilina, eosina.

Sia i campioni citologici che quelli istologici sono stati

INTRODUCTION

Thymoma is a neoplasm of thymic epithelium with various degrees of lymphocytic infiltration. It is an uncommon tumour in domestic animals and in humans^{1,2}. In humans, thymoma represents the most frequent primary neoplasm of the anterior mediastinum, accounting for 47% of all tumours in this site³. No studies are reported to establish the real incidence of this tumour in animals. Thymoma has been reported in dogs, cats, cattle, horses, pigs and sheep. It usually affects adult or aged animals. No breed or sex predispositions are described, but in the dog medium and large size breeds seem to be more often affected^{1,4}. Labrador and German Shepherd dogs were overrepresented in one study⁵.

Transthioracic fine-needle aspiration biopsy (FNAB) under ultrasound or computed tomography (CT) guidance is a rapid and relatively non invasive technique routinely used in the diagnosis of mediastinal masses in animals. The usefulness of FNAB in the diagnosis of thymoma is still controversial in veterinary literature, because the cytological diagnosis of thymoma can be challenging. Samples characterized by dual population of epithelial cells and lymphocytes are readily recognizable as thymoma, but in our experience this feature does not occur regularly. Samples with one cell type predominance can be misclassified: the most common finding is the exclusive presence of small to medium lymphocytes, leading to possible misdiagnosis as lymphoma. Non diagnostic samples due to the aspiration of necrotic or cystic areas may also occur^{1,4,6,7}.

The purpose of this study was to identify distinctive cytological features to make a diagnosis of thymoma in the dog and cat. Moreover, using the human Lattes-Bernatz histological classification scheme of thymoma⁸, based on the proportion of lymphocytic and epithelial cells, we evaluated the correlation between cytological and histological morphology.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective search for cytological samples with a diagnosis of thymoma was performed in the database of 4 authors (WB, MC, DDL, RVF) from 2000-2007. Cytological smears were included in the study if they had a revisionable histological confirmation as thymoma. All the samples were obtained by FNAB under ultrasound or CT guidance, during surgery or necropsy using a 22-gauge needle. Samples were air dried and stained with May-Grünwald-Giemsa or a rapid Romanowsky-type stain (eg. Hemacolor®, Merck, Darmstadt, Germany). Histopathology was performed on CT guided percutaneous tru-cut biopsies, or on samples obtained at surgery or necropsy. Samples were fixed in 10% buffered formalin, routinely processed and stained with hematoxylin and eosin stain.

Both cytological and histological samples were evaluated at the same time by two of the authors (MD, WB) using the Lattes-Bernatz histological classification scheme used to classify thymoma in humans⁸. Accordingly with this classification, the relative proportion of

quindi rivalutati contemporaneamente da due degli autori (MD, WB). In accordo con lo schema classificativo di Lattes-Bernatz⁸, in ciascun prelievo è stata stimata la proporzione di linfociti e di cellule epiteliali. I timomi con un rapporto linfocitico-epiteliale (L:E) > 70% venivano classificati come linfocitici; quelli con un rapporto L:E < 30% venivano classificati come epiteliali. Se il rapporto L:E era tra il 30% e il 70% il timoma veniva classificato come misto. Indipendentemente dal rapporto L:E, in presenza di gravi atipie cellulari della componente epiteliale veniva effettuata una diagnosi di carcinoma timico. Per ciascuna sottocategoria è stata quindi calcolata la concordanza cito-istologica; inoltre è stata valutata la concordanza complessiva attraverso il calcolo del coefficiente kappa di Cohen per variabili categoriche⁹. Per ogni campione è stata eseguita una breve descrizione della citomorfologia delle cellule epiteliali e linfocitiche, e sono state valutate la contaminazione ematica, la cellularità e la presenza di altri rilievi particolari. La contaminazione ematica è stata stimata come assente (0), scarsa (+), moderata (++) e abbondante (+++). La cellularità come scarsa (+), moderata (++) e buona (+++). Per rilievi particolari si intendeva la presenza di caratteri citologici associati a timomi in letteratura (e.g. mastociti, macrofagi, neutrofili, eosinofili, melanociti, plasmacellule e corpuscoli di Hassal). Quando presenti i mastociti sono stati contati su circa 1000 cellule nucleate usando un ingrandimento a 1000X.

RISULTATI

Retrospectivamente, 11 casi soddisfacevano i criteri di inclusione. Il segnalamento e i segni clinici rilevanti (quando disponibili) sono stati riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1

Case n.	Segnalamento	Segni clinici rilevanti (se disponibili)
1	Cane, Incrocio, F, 9 aa	ND
2	Cane, Bobtail, F, 12 aa	ND
3	Cane, Incrocio, F, 12 aa	ND
4	Cane, Pastore Tedesco, F, 6 aa	Debolezza muscolare
5	Cane, Pastore Tedesco, M, 6 aa	Megaesofago, debolezza muscolare
6	Cane, Espaneol Breton, F, 11 aa	ND
7	Gatto, Comune Europeo, FS, 12 aa	Dermatite esfoliativa, debolezza muscolare, letargia
8	Gatto, Comune Europeo, FS, 17 aa	Dispnea
9	Gatto, Comune Europeo, FS, 12 aa	Dispnea
10	Gatto, Comune Europeo, FS, 8 aa	Debolezza muscolare, letargia
11	Gatto, Comune Europeo, MC, 10 aa	ND

F = femmina; M = maschio; FS = femmina sterilizzata; MC = maschio castrato; ND = non disponibile.

lymphocytes and epithelial cells in each cytological sample was estimated. Tumours with a lymphoid to epithelial (L:E) cell ratio of > 70% were classified as predominantly lymphocytic; tumours with a L:E ratio < 30% were classified as predominantly epithelial. If the L:E ratio was between 30-70% the tumours were considered to be of mixed cell type. Regardless the L:E ratio, in presence of severe cellular atypia of the epithelial component a diagnosis of thymic carcinoma was made. Agreement between cytology and histopathology was assessed in each sub-category; moreover, an overall assessment concordance was evaluated by calculating Cohen's kappa coefficient for nominal category⁹.

A brief description of cytomorphology of epithelial and lymphocytic cells was made for each FNAB sample. Blood contamination, cellularity and "other findings" were also evaluated in all the smears. Blood contamination was evaluated as absent (0), mild (+), moderate (++) and abundant (+++). Cellularity was evaluated as poor (+), moderate (++) and good (+++). As "other findings" we evaluated the presence of features reported to be associated with thymoma in literature (mast cells, macrophages, neutrophils, eosinophils, melanocytes, plasma cells, Hassal's corpuscles). When present, mast cells were counted on 1000 nucleated cells using a 1000X magnification.

RESULTS

Retrospectively, 11 cases met the inclusion criteria. Signalment and relevant clinical findings (when available) from each animal were summarized in Table 1.

Table 1

Case n.	Signalment	Relevant clinical findings (when available)
1	Dog, Mixed Breed, F, 9 ys	NR
2	Dog, Bobtail, F, 12 ys	NR
3	Dog, Mixed Breed, F, 12 ys	NR
4	Dog, German Shepherd, F, 6 ys	Muscle weakness
5	Dog, German Shepherd, M, 6 ys	Megaesophagus, muscle weakness
6	Dog, Espaneol Breton, F, 11 ys	NR
7	Cat, DSH, FN, 12 ys	Generalised crusting skin disease, lethargy, muscle weakness
8	Cat, DSH, MN, 17 ys	Dyspnoea, lethargy, muscle weakness
9	Cat, DSH, FN, 13ys	Dyspnoea
10	Cat, DSH, FN, 8 ys	Lethargy, muscle weakness
11	Cat, DSH, MN, 10 ys	NR

DSH = domestic shorthair; F = female; M = male; FN = female neutered; MN = male neutered; Y = year-old; NR = not reported.

Caratteristiche citologiche

In 9/11 campioni era presente una contaminazione ematica in quantità variabile da scarsa (3/9), a moderata (1/9) e abbondante (5/9). La cellularità era scarsa in 1/11 campioni, moderata in 4/11 campioni e buona in 6/11. Secondo il rapporto L:E, citologicamente 8/11 campioni venivano classificati come timomi linfocitici, 1/11 come timoma epiteliale e 1/11 come timoma misto. In un caso veniva effettuata una diagnosi di carcinoma timico. I timomi linfocitici erano caratterizzati da una predominanza di piccoli linfociti maturi frammentati a un numero inferiore di linfociti medi (Fig. 1). I piccoli linfociti apparivano inferiori a 10 µm di diametro, con scarso citoplasma basofilo, nucleo rotondo e cromatina addensata. I medi linfociti erano di dimensioni leggermente maggiori, con scarso citoplasma basofilo, nucleo rotondo e cromatina addensata. In 4/8 campioni erano occasionalmente visibili grossi linfociti immaturi (> 20 µm) con più abbondante citoplasma debolmente basofilo, nucleo rotondo, nucleoli evidenti e cromatina reticolare. Quattro su 8 timomi linfocitici presentavano occasionali cellule epiteliali. Tali cellule erano disposte singolarmente, a volte oscurate dai linfociti, in gruppi coesivi o in ammassi di cellule sovrapposte. Erano di dimensioni maggiori rispetto ai piccoli linfociti (20-30 µm circa), apparivano di forma variabile da rotondeggiante a ovalare e fusata, avevano da scarso a moderato citoplasma debolmente basofilo a margini mal definiti, nucleo da rotondo a ovale, cromatina reticolare e uno o più nucleoli a volte evidenti (Figg. 2, 3 e 4). Il timoma misto era caratterizzato da una componente linfocitica ed epiteliale in percentuale simile. La componente linfocitica era costituita in prevalenza da piccoli e medi linfociti maturi, frammentati a più rare cellule linfoidi immature. Le cellule epiteliali erano disposte in gruppi coesivi, apparivano di forma rotondeggiante con moderato citoplasma debolmente basofilo a volte vacuolizzato, nucleo da rotondo a ovalare, cromatina reticolare e uno o più nucleoli poco evidenti. Il timoma epiteliale

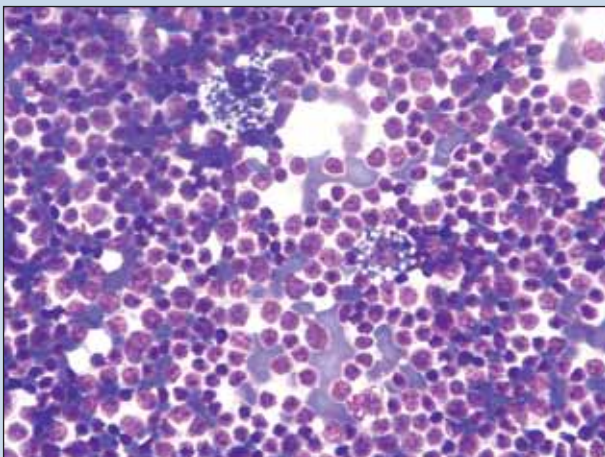


FIGURA 1 - Timoma linfocitico: popolazione predominante di piccoli e medi linfociti. Due macrofagi in citofagia con citoplasma contenente pigmento blu (emosiderina) nel centro-alto. Gatto, caso n. 8 (Hemacolor, 400X).

FIGURE 1 - Lymphocytic thymoma: predominant population of small and medium size lymphocytes. Two macrophages with signs of cytophagia (cytoplasmatic blue pigment compatible with hemosiderin) are evident in the top-centre of the field. Cat, case n. 8 (Hemacolor, 400X).

Cytological findings

Blood contamination was present in 9/11 samples and varied from mild (3/9) to moderate (1/9) or abundant (5/9). Cellularity varied from poor (1/11) to moderate (4/11) or good (6/11).

Accordingly with the L:E ratio, 8/11 samples were considered lymphocytic thymomas, 1/11 was considered an epithelial thymoma, 1/11 a mixed thymoma and 1/11 a thymic carcinoma. Lymphocytic thymomas were mainly characterized by small mature lymphocytes mixed to a lower number of medium size lymphocytes (Fig. 1). Small mature lymphocytes were less than 10 µm in size, had scant basophilic cytoplasm and a round nucleus with clumped chromatin. Medium size lymphocytes were slightly bigger in size, with scant basophilic cytoplasm, round nucleus with clumped chromatin. In 4/8 samples, large immature lymphocytes (>20 µm in size) with moderate to abundant pale basophilic cytoplasm and round nucleus with one or more nucleoli were occasionally present. In 4/8 lymphocytic thymomas epithelial cells were occasionally noted. They were arranged singly, sometimes obscured by lymphocytes, in cohesive clusters or in clusters demonstrating crowding and overlapping. They appeared larger than small lymphocytes (20-30 µm in size) and variable in shape, from round to oval or spindle. They had from scant to moderate pale basophilic cytoplasm with indistinct border, round to oval nucleus with reticular chromatin and one or more inconspicuous nucleoli (Figg. 2, 3 and 4). Mixed thymoma was characterized by

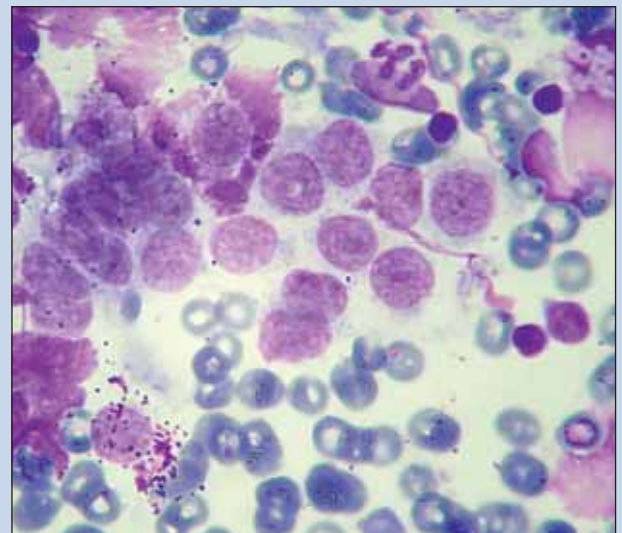


FIGURA 2 - Gruppo di cellule epiteliali in un caso di timoma linfocitico, in parte sovrapposte, caratterizzate da scarso a moderato citoplasma debolmente basofilo, margini cellulari indistinti, nucleo rotondo, cromatina finemente reticolare, uno o più nucleoli a volte evidenti. Tre piccoli linfociti e un linfocita medio sulla destra. Un mastocita danneggiato in basso a sinistra. Cane, caso n. 6 (Hemacolor, 1000X).

FIGURE 2 - A cluster of epithelial cells from a lymphocytic thymoma, with scant to moderate pale basophilic cytoplasm, indistinct cellular borders, round nucleus with reticular chromatin and inconspicuous nucleoli. Three small size lymphocytes and 1 medium size lymphocyte on the right. A damaged mast cell on the bottom left. Dog, case n. 6 (Hemacolor, 1000X).

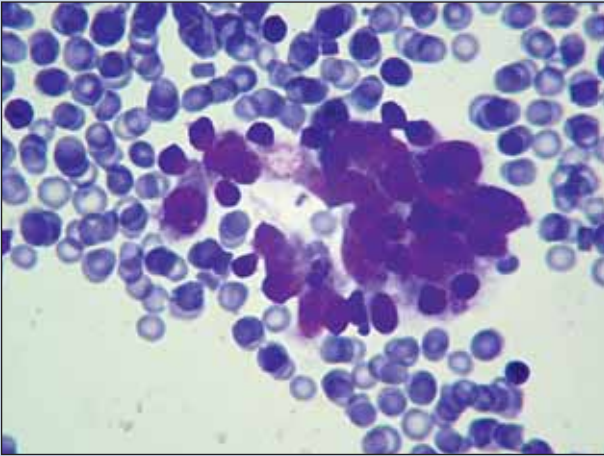


FIGURA 3 - Gruppo di cellule epiteliali in un caso di timoma linfocitico, caratterizzate da forma ovalare/fusata, con da scarso a moderato citoplasma basofilo, nucleo ovale, cromatina reticolare, nucleoli poco evidenti. Alcuni piccoli linfociti sovrapposti e attorno al gruppo. Gatto, caso n. 10 (Hemacolor, 1000X).

FIGURE 3 - A cluster of oval to spindle epithelial cells from a lymphocytic thymoma, with scant to moderate basophilic cytoplasm, oval nucleus and inconspicuous nucleoli. Some small lymphocytes are also evident. Cat, case n. 10 (Hemacolor, 1000X).

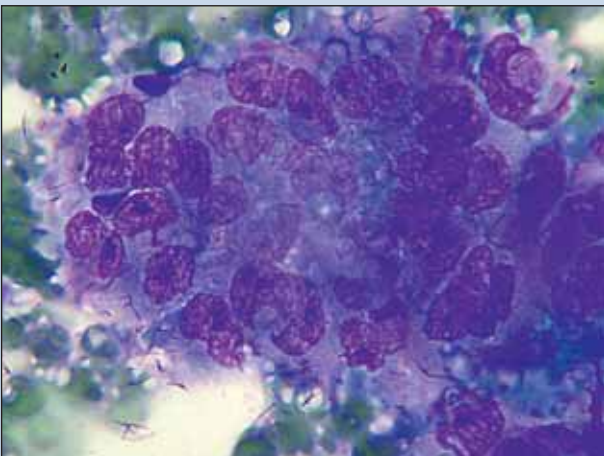


FIGURA 4 - Un gruppo di cellule epiteliali stipate e sovrapposte, in un caso di timoma linfocitico, caratterizzate da moderato citoplasma basofilo a margini mal definiti, nucleo rotondeggiante, cromatina reticolare e un nucleolo a volte evidente. Cane, caso n. 5 (Hemacolor, 1000X).

FIGURE 4 - A cluster of crowded and overlapped epithelial cells from a lymphocytic thymoma, with moderate basophilic cytoplasm, indistinct cellular borders, round nucleus with reticular chromatin and sometimes one nucleolus. Blood contamination on the background. Dog, case n. 5 (Hemacolor, 1000X).

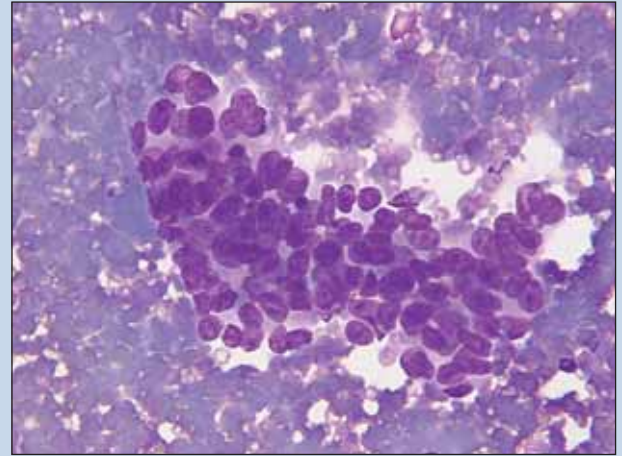


FIGURA 5 - Timoma epiteliale: abbondante contaminazione ematica e un gruppo di cellule epiteliali in parte sovrapposte. Scarso citoplasma debolmente basofilo, nucleo da rotondo a ovalare, cromatina reticolare, nucleoli a volte evidenti. Cane, caso n. 2 (Hemacolor, 400X).

FIGURE 5 - Epithelial thymoma: abundant blood contamination and a cluster of overlapped epithelial cells, with scant pale basophilic cytoplasm, round to oval nucleus, reticular chromatin, one or more nucleoli. Dog, case n. 2 (Hemacolor, 400X).

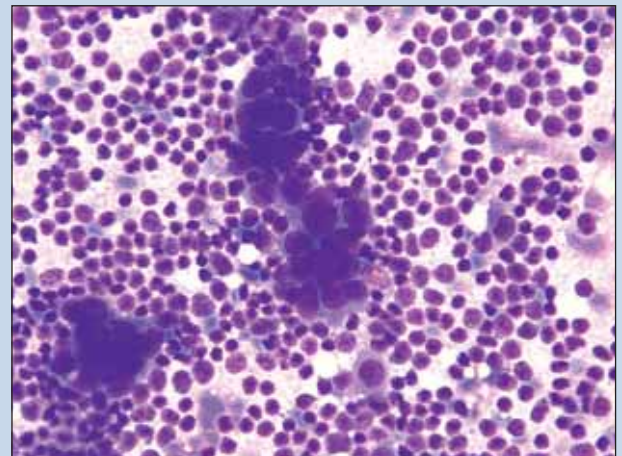


FIGURA 6 - Carcinoma timico: doppia popolazione di cellule linfoidi (piccoli e medi linfociti) e cellule epiteliali in piccoli gruppi che mostrano elevato rapporto nucleo/citoplasma, nuclei ipercromatici, nucleoli prominenti ed evidenti criteri di atipia citologica (anisocariosi, anisocitosi). Cane, caso n. 1 (Hemacolor, 400X).

FIGURE 6 - Thymic carcinoma: dual population of small and medium size lymphocytes and epithelial cells with high nucleus to cytoplasm ratio, hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli and cytological atypia (anisocariosis, anisocytosis). Dog, case n. 1 (Hemacolor, 400X).

le era invece costituito in prevalenza da voluminosi gruppi di cellule epiteliali coesive con aspetti di sovrapposizione, morfologicamente simili a quelle riscontrate nei campioni precedentemente descritti e ben più rari piccoli e medi linfociti (Fig. 5). Il carcinoma timico era caratterizzato da una doppia popolazione linfocitica ed epiteliale, ma quest'ultima mostrava marcati criteri di atipia citologica (anisocitosi e anisocariosi), nuclei ipercromatici e nucleoli più prominenti (Fig. 6).

I mastociti erano presenti in 9/11 campioni, con una frequenza da 3 a 10 mastociti/1000 cellule nucleate (Fig. 7). In

an equal proportion of lymphoid and epithelial cells. The lymphoid component was composed by a mixed population of small/medium size lymphocytes intermingled with fewer immature lymphoid cells. Epithelial cells appeared in medium/large cohesive clusters, round to oval in shape, with moderate pale sometimes vacuolated cytoplasm, round to oval nucleus with reticular chromatin and one or more inconspicuous nucleoli. Epithelial thymoma was mainly composed by large clusters of

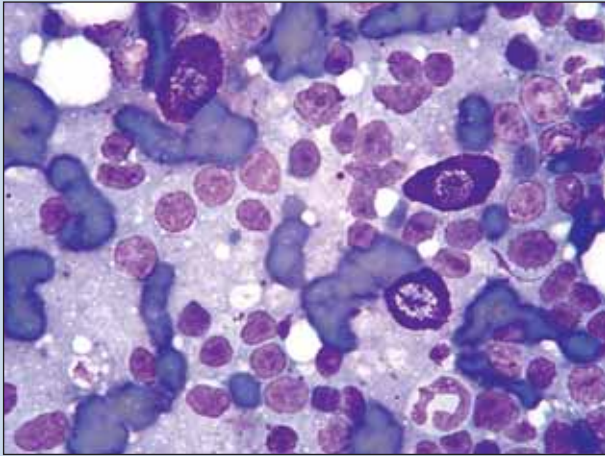


FIGURA 7 - Timoma linfocitico: moderata contaminazione ematica, numerosi piccoli e medi linfociti e tre mastociti ben differenziati nel centro in alto. Gatto, caso n. 7 (Hemacolor, 1000X).

FIGURE 7 - Lymphocytic thymoma: moderate blood contamination, many small and medium size lymphocytes and three well-differentiated mast cells in the top centre of the field. Cat, case n. 7 (Hemacolor, 1000X).

6/11 timomi erano presenti macrofagi, a volte dal citoplasma schiumoso e spesso in citofagia (Fig. 1). In 2/11 campioni erano presenti occasionali plasmacellule. In un timoma era evidente del materiale eosinofilo tra le cellule. In un altro erano presenti cristalli di colesterolo e strutture capillari (Fig. 8). Una piccola percentuale di neutrofili e eosinofili è stata osservata nella maggior parte dei campioni. In nessun campione sono stati riscontrati melanociti e strutture riferibili a corpuscoli di Hassal. La descrizione dettagliata di ogni campione è stata riassunta nella Tabella 2.

Concordanza tra morfologia citologica e classificazione istologica di Lattes-Bernatz

Secondo la classificazione di Lattes-Bernatz, 5/11 timomi venivano classificati istologicamente come linfocitici, 1/11 come epiteliali e 4/11 come misti. Un caso veniva classificato come carcinoma timico.

La Tabella 3 mostra la concordanza tra sottotipo citologico e classificazione istologica. Utilizzando la classificazione istologica come gold-standard, si verificava una concordanza completa tra citologia e istologia in 6/11 campioni (55%): 5/5 (100%) di concordanza nei casi di timoma linfocitico; 1/1 (100%) nei casi di carcinoma timico; 0/5 (0%) di concordanza nei casi di timoma misto o epiteliale. In generale il coefficiente kappa di Cohen era 0,27 (Interpretazione: 1,0-0,81: elevata concordanza; 0,8-0,61: buona concordanza; 0,6-0,41: moderata concordanza; 0,4-0,21: discreta concordanza; <0,2: scarsa concordanza)⁹.

DISCUSSIONE

In questo lavoro sono state descritte le caratteristiche citologiche di 11 casi di timoma del cane e del gatto ed è stata effettuata una correlazione tra la morfologia citologica e istologica di tale neoplasia. Le caratteristiche citologiche del timoma del cane e del gatto emerse da questo lavoro ri-

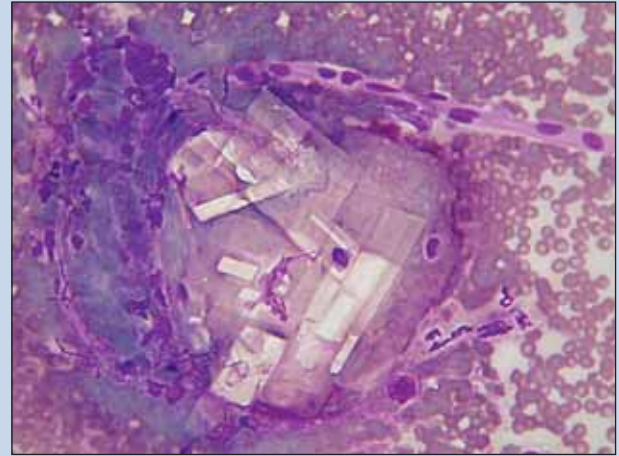


FIGURA 8 - Su uno sfondo ematico, cristalli di colesterolo e una struttura vasale. Cane, caso n. 2 (Hemacolor, 1000X).

FIGURE 8 - On a bloody background, cholesterol crystals and a capillary structure. Dog, case n. 2 (Hemacolor, 1000X).

cohesive epithelial cells and fewer small/medium size lymphocytes (Fig. 5). Thymic carcinoma was characterized by a dual population of lymphoid and epithelial cells but the latter showed severe cytological atypia (anisocytosis and anisokaryosis), hyperchromatic nuclei and more prominent nucleoli (Fig. 6).

Mast cells were observed in 9/11 samples, with a frequency of 3 to 10 mastocytes/1000 nucleated cells (Fig. 7). In 6/11 cases macrophages with signs of cytophagia and sometimes foamy cytoplasm were noted (Fig. 1). Plasma cells were occasionally seen in 2/11 samples. Background eosinophilic material was seen in one thymoma. Cholesterol crystals and capillary structures were noted (Fig. 8) in another sample. Small numbers of neutrophils and eosinophils were observed in most of the tumors, but they were never the predominant cell type. No structures resembling Hassal's corpuscles and melanocytes were found in any of the cytological preparations. Cytological descriptions of each sample were summarized in Table 2.

Correlation between cytological morphology and Lattes-Bernatz histological classification

According to the Lattes-Bernatz classification, 5/11 cases were histologically classified as predominantly lymphocytic thymomas, 1/11 as epithelial thymomas, 4/11 as mixed thymomas and 1 as a thymic carcinoma.

Table 3 shows the correlation between cytological subtype and histological classification. Using the histopathological classification as the gold standard, overall, there was 6/11 (55%) complete agreement between cytology and histology; 5/5 (100%) agreement in cases of lymphocytic thymomas; 1/1 (100%) agreement in thymic carcinoma; 0/5 (0%) agreement in cases of mixed or epithelial thymomas. Overall, Cohen's kappa coeffi-

Tabella 2

Caso n.	Contaminazione ematica	Cellularità	Citomorfolgia delle cellule epiteliali	Citomorfolgia delle cellule linfoidi	Altri reperti
1	0	+++	Gruppi di cellule epiteliali coesive, rotondeggianti, alto rapporto nucleo/citoplasma, scarso citoplasma basofilo, nucleo rotondo, ipercromatico, cromatina grossolana, nucleoli evidenti, marcate atipie citologiche (anisocitosi, anisocariosi)	Piccoli e medi linfociti	Macrofagi in citofagia, mastociti 4/1000 cellule
2	+++	++	Gruppi di cellule epiteliali coesive, da rotonde a ovalari, scarso citoplasma debolmente basofilo a volte vacuolizzato, margini cellulari indistinti, nucleo da rotondo a ovale, cromatina reticolare uno o più nucleoli da evidenti a poco evidenti	Piccoli e medi linfociti	Macrofagi schiumosi, cristalli di colesterolo, strutture capillari, mastociti 8/1000 cellule
3	+++	+++	Gruppi di cellule epiteliali, rotondeggianti, moderato citoplasma debolmente basofilo, a volte vacuolizzato, margini cellulari indistinti, nucleo da rotondo a ovale, cromatina reticolare, uno o più nucleoli da evidenti a poco evidenti	Piccoli e medi linfociti, occasionali linfoblasti	Macrofagi in citofagia
4	+	+++	Assenti	Piccoli e medi linfociti	Mastociti 5/1000 cellule
5	+	+++	Rare cellule epiteliali singole, in piccoli gruppi coesivi o stipati, da rotonde a ovali/poligonali, moderato citoplasma basofilo, margini cellulari mal definiti, nucleo ovalare, cromatina reticolare, uno o più nucleoli da evidenti a poco evidenti	Piccoli e medi linfociti	Mastociti 3/1000 cellule
6	+++	++	Rare cellule epiteliali in piccoli gruppi coesivi o singole, da rotonde a ovali, moderato citoplasma debolmente basofilo, margini cellulari indistinti, nucleo rotondo, cromatina reticolare, uno o più nucleoli da evidenti a poco evidenti	Piccoli e medi linfociti, occasionali linfoblasti	Mastociti 10/1000 cellule, rare plasmacellule
7	++	++	Assenti	Piccoli e medi linfociti, occasionali linfoblasti	Plasmacellule, macrofagi in citofagia, mastociti 8/1000 cellule, materiale eosinofilo intercellulare
8	+++	++	Assenti	Piccoli e medi linfociti	Macrofagi in citofagia Mastociti 4/1000 cellule
9	0	+++	Assenti	Piccoli e medi linfociti, occasionali linfoblasti	Mastociti 4/1000 cellule
10	+++	+	Rare cellule epiteliali in piccoli gruppi coesive o singole, da rotonde a ovali e fusate, da scarso a moderato citoplasma debolmente basofilo, margini cellulari mal definiti, nucleo ovalare, cromatina reticolare, uno o più nucleoli da evidenti a poco evidenti	Piccoli e medi linfociti, occasionali linfoblasti	Macrofagi in citofagia
11	+	+++	Occasionalni gruppi di cellule epiteliali con abbondante citoplasma debolmente basofilo, nucleo rotondeggiantissimo eccentrico, cromatina reticolare, nucleolo ben evidente	Piccoli e medi linfociti	Mastociti 10/1000 cellule

sultano abbastanza simili a quelle riportate precedentemente in letteratura^{1,5,10,11,12,13,14}. Nonostante in 7/11 campioni presentassero una doppia popolazione linfocitica ed epiteliale, la componente linfoide è apparsa in genere la più evidente nei nostri campioni citologici. Secondo lo schema classificativo adottato in questo lavoro, è stata dunque riscontrata una buona concordanza tra citologia e istologia solo nei casi di timomi linfocitici, mentre più in generale è stata notata una scarsa concordanza tra morfologia citologica e istologica, soprattutto in seguito alla sottostima della componente epiteliale da parte della citologia nei confronti dell'istologia. Questo aspetto è stato descritto anche da altri autori, secondo cui la componente linfoide della neo-

cient was 0.27 (1.0-0.81: very good agreement; 0.8-0.61: good agreement; 0.6-0.41: moderate agreement; 0.4-0.21: fair agreement; <0.2: poor agreement)⁹.

DISCUSSION

In this study we described the cytological findings of 11 cases of canine and feline thymoma and we correlated the cytological and histological morphology of thymoma. Cytological features of canine and feline

Table 2

Case n.	Blood contamination	Cellularity	Cytomorphology of epithelial cells	Cytomorphology of lymphocytic cells	Other findings
1	0	+++	Cluster of cohesive epithelial cells, round in shape, high nucleus/cytoplasm ratio, basophilic cytoplasm, round hyperchromatic nucleus, clumped chromatin, one or more prominent nucleoli, severe cytological atypia (anisokariosis, anisocytosis)	Small and medium size lymphocytes	Macrophages with signs of cytophagia. Mast cells 4/1000 cells
2	+++	++	Clusters of cohesive epithelial cells, round to oval in shape, scant pale basophilic sometimes vacuolated cytoplasm with indistinct borders, round to oval nucleus, reticular chromatin, one or more inconspicuous nucleoli	Small and medium lymphocytes	Foamy macrophages, cholesterol crystals, capillary structures, mast cells 8/1000 cells
3	+++	+++	Clusters of cohesive epithelial cells, round in shape, moderate pale basophilic sometimes vacuolated cytoplasm with indistinct borders, round to oval nucleus, reticular chromatin, one or more inconspicuous nucleoli	Small and medium size lymphocytes, occasional lymphoblasts	Macrophages with signs of cytophagia
4	+	+++	Absent	Small and medium size lymphocytes	Mast cells 5/1000 cells
5	+	+++	Occasional epithelial cells arranged singly, or in tight cluster, round to oval in shape, moderate basophilic cytoplasm with indistinct borders, oval nucleus, reticular chromatin, one or more inconspicuous nucleoli	Small and medium size lymphocytes	Mast cells 3/1000 cells
6	+++	++	Occasional epithelial cells in small clusters or singly, round to oval in shape, moderate pale cytoplasm with indistinct borders, round nucleus, reticular chromatin, one or more inconspicuous nucleoli	Small and medium size lymphocytes, occasional lymphoblasts	Mast cells 10/1000 cells Plasma-cells
7	++	++	Absent	Small and medium size lymphocytes, occasional lymphoblasts	Macrophages with signs of cytophagia, plasma cells, eosinophilic material. Mast-cells 8/1000 cells
8	+++	++	Absent	Small and medium size lymphocytes	Macrophages with foamy cytoplasm and signs of cytophagia. Mast cells 4/1000 cells
9	0	+++	Absent	Small and medium size lymphocytes, occasional lymphoblasts	Mast cells 4/1000 cells
10	+++	+	Occasional epithelial cells in small clusters or singly, round to oval and spindle in shape, moderate pale cytoplasm with indistinct borders, oval nucleus, reticular chromatin, one or more inconspicuous nucleoli	Small and medium size lymphocytes, occasional lymphoblasts	Macrophages with signs of cytophagia, eosinophils
11	+	+++	Occasional clusters of epithelial cells, abundant pale basophilic cytoplasm, eccentric round nucleus, one or more prominent nucleoli	Small and medium size lymphocytes	Mast cells 10/1000

plasia esfolia più facilmente della componente epiteliale che, al contrario, sembrerebbe maggiormente ancorata alla trama strutturale del tumore^{7,10}. In medicina veterinaria, Rae et al. (1989)¹⁰ riportano tuttavia come buono l'agreement tra l'aspetto citologico e istologico di tale neoplasia senza però specificare il grado di concordanza tra le due metodiche. Ciò appare in disaccordo con quanto rilevato nel nostro studio. In letteratura umana, Chhieng et al. (2000)⁸ non fanno riferimento a una valutazione statistica del grado di concordanza, ma appare chiaro dai risultati tabulati, come non vi sia un completo agreement tra i due metodi: per esempio, su 12 timomi classificati citologicamente come linfocitici, solo metà apparivano tali anche in

thymomas examined in this work are quite similar to those described previously in literature^{1,5,10,11,12,13,14}. Although a dual population of epithelial and lymphoid cells was noted in 7/11 samples, the lymphoid component appeared the more evident in our cytological samples. Based on the classification scheme adopted in this study a good agreement between cytology and histology was seen only in cases of lymphocytic-predominant thymomas. Overall a poor agreement was observed between cytology and histopathology, mainly due to the detection of a lower number of epithelial

Tabella 3

Caso n.	Sottotipo citologico	Sottotipo istologico	Comportamento aggressivo
1	Carcinoma timico	Carcinoma timico	Si
2	Epiteliale	Misto	Si
3	Misto	Epiteliale	NV
4	Linfocitico	Linfocitico	NV
5	Linfocitico	Linfocitico	NV
6	Linfocitico	Misto	NV
7	Linfocitico	Linfocitico	NV
8	Linfocitico	Misto	Si
9	Linfocitico	Linfocitico	NV
10	Linfocitico	Misto	NV
11	Linfocitico	Linfocitico	NV

NV = Non valutabile.

Table 3

Case n.	Cytological Subtype	Histological Subtype	Aggressive behaviour
1	Thymic carcinoma	Thymic carcinoma	YES
2	Epithelial	Mixed	YES
3	Mixed	Epithelial	U
4	Lymphocytic	Lymphocytic	U
5	Lymphocytic	Lymphocytic	U
6	Lymphocytic	Mixed	U
7	Lymphocytic	Lymphocytic	U
8	Lymphocytic	Mixed	YES
9	Lymphocytic	Lymphocytic	U
10	Lymphocytic	Mixed	U
11	Lymphocytic	Lymphocytic	U

U = Unknown

istologia, mentre i rimanenti apparivano come misti⁸. Tale risultato sembra ulteriormente confermare quanto sopra riportato e cioè che la popolazione linfoide esfolia più facilmente nelle biopsie citologiche indipendentemente dalla differente proporzione di cellule linfoidi ed epiteliali riscontrata in istologia.

Questo "comportamento" citologico della neoplasia può causare errori diagnostici, in particolare nella diagnosi differenziale con il linfoma. Per questo motivo, campioni caratterizzati dalla presenza di una popolazione mista di piccoli/medi linfociti associata a occasionali cellule epiteliali saranno più indicativi di timoma, mentre campioni caratterizzati da una popolazione uniforme di cellule rotonde immature saranno più indicativi di linfoma^{1,5,10,11}. Recentemente la citometria a flusso si è rivelata utile nel differenziare questi due tipi di neoplasie anche nel caso di campioni caratterizzati da una singola popolazione di piccoli linfociti¹⁵.

I mastociti si sono rivelati un reperto costante nei nostri campioni, quindi, come riportato anche da altri autori, la presenza di mastociti in una FNAB di una massa mediastinica craniale dovrebbe aumentare il sospetto di timoma^{7,10,11}. Al contrario nessun corpuscolo di Hassal è stato riscontrato nei nostri campioni citologici. Il mancato riscontro di tali corpuscoli in preparati citologici è già noto in letteratura veterinaria^{7,10}. Questo si discosta da quanto riportato in letteratura umana^{2,3,8,16}. La ragione di questa discrepanza sembrerebbe risiedere nel tipo di colorazione usata nell'allestimento dei campioni citologici. La colorazione di tipo Romanowsky (colorazione secca), utilizzata di routine in medicina veterinaria, non permetterebbe la visualizzazione di tali corpuscoli, al contrario di quella di Papanicolaou (colorazione umida) comunemente usata nei laboratori di patologia clinica umana¹⁰. Nessun melanocita è stato riscontrato nei nostri campioni, al contrario di quanto descritto da altri autori^{10,13}, mentre in due campioni erano presenti occasionali plasmacellule, come già riportato in letteratura¹⁰. La frequente presenza di macrofagi e in un caso di cristalli di colesterolo non è inaspettata se si considera la natura spesso cistica di queste neoplasie. In particola-

cells on cytological samples compared to histological samples. As reported by other authors, the lymphoid component of thymomas seems to exfoliate more easily than does the epithelial component because the latter may be more firmly anchored to the structural framework of the tumour^{7,10}. In veterinary literature, Rae et al. (1989)¹⁰ reported a good correlation between cytological and histological features in the thymomas examined in their work. This was in contrast with our results. Moreover, in the human study by Chhieng et al (2000)⁸, it appears from their tabulated data that the agreement between cytology and histology is not always good. For example, of 12 thymomas classified cytologically as lymphocytic, only 6 were classified as such on histology and the others were classified as mixed⁸. This result seems to confirm that lymphoid cells may exfoliate more easily on cytological biopsy regardless of the different proportion of lymphoid versus epithelial cells found on histology.

This cytological feature may lead to possible misdiagnosis in particular in distinguishing thymoma from lymphoma. For this purpose, key factors are the presence of a mixed population of lymphoid cells, along with occasional epithelial cells in thymoma and a uniform population of immature round cells in the case of lymphoma^{1,5,10,11}. Recently flow cytometry has proved useful as an additional tool in discriminating between these two types of tumors, also in the presence of a single population of a small lymphocytes¹⁵.

Mast cells were a consistent finding in our samples, therefore, as reported by other authors, the presence of mast cells in a FNAB from a cranial mediastinal mass should increase the suspicion of thymoma^{7,10,11}. As previously reported^{7,10}, Hassal's corpuscles were not seen in our cytological samples. This is in contrast with human literature^{2,3,8,16}. The reason for this discrepancy may be the common use of Papanicolaou-type stain (wet-stain) in human clinical pathology laboratories in

re, è noto che i cristalli di colesterolo sono il risultato della degradazione delle membrane cellulari e si ritrovano spesso in lesioni cistiche di origine epiteliale¹¹. Infatti un timoma cistico ricco di colesterolo era già stato descritto in precedenza in un gatto¹⁷. Il riscontro di una piccola percentuale di neutrofili ed eosinofili nella maggior parte dei campioni potrebbe essere dovuto a contaminazione ematica in presenza di leucocitosi periferica o all'infiammazione spesso associata alla neoplasia.

In medicina umana sono state proposte svariate classificazioni istologiche di timomi e carcinomi timici. Lo scopo di tali classificazioni è quello di correlare il comportamento biologico della neoplasia con la morfologia e poter quindi predire una prognosi in base all'aspetto microscopico^{18,19,20,21,22}. Il significato prognostico di queste classificazioni è stato discusso in diversi lavori, ma rimane ancora controverso^{2,20,21,22}. La classificazione dei timomi riportata dall'Organizzazione Mondiale della sanità (WHO) in medicina veterinaria è molto limitata se paragonata a quella umana²³, inoltre gli schemi classificativi umani applicati agli animali domestici sembrano di poca utilità nel predire il comportamento tumorale¹.

Secondo quanto riportato in letteratura umana², i limiti della citologia nella diagnosi di timoma sono l'impossibilità di separare i campioni nelle varie categorie classificative istologiche e l'incapacità di determinare l'invasione capsulare del tumore, in quanto è descritto che il 64% dei timomi con un comportamento clinico maligno, al contrario non presentano criteri di atipia citologica⁸.

Nel nostro lavoro, 1 caso di timoma con una componente epiteliale dall'aspetto benigno presentava invasione capsulare e metastasi polmonari (caso n. 2). Dunque a dispetto dell'apparenza microscopica, i fattori prognostici principali rimangono il comportamento clinico del tumore e la sua invasività.

Al contrario la presenza di cellule epiteliali atipiche può essere usata nel predire l'aggressività^{8,16}. Casi di neoplasie dall'aspetto maligno (carcinoma timico) si comportano come altre neoplasie epiteliali maligne, come è stato notato anche in un caso della nostra serie (caso n. 1)^{8,23}.

In conclusione possiamo affermare che l'FNAB può essere un valido e veloce metodo nella diagnosi di timoma del cane e del gatto, ma che la citologia non è utile nel predire il sottotipo istologico e il comportamento biologico di tale neoplasia.

Parole chiave

Timoma, cane, gatto, citologia, istologia.

Bibliografia

- Jacobs RM, Messick JB, Valli VE: Tumors of the hemolymphatic system. In: Tumors in Domestic Animals. Ed. by DJ Meuten. Ames, Iowa State Press, 2002, pp 165-166.
- Wakely PE: Cytopathology of thymic epithelial neoplasm. *Semin Diagn Pathol* 22(3): 213-222, 2005.
- Shin HJC, Katz RL: Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to differential diagnosis. *Acta cytol* 42(4): 855-864, 1998.
- Morris J, Dobson J: Small animal oncology. Oxford, Blackwell Science, 2001.

contrast to the common use of Romanowsky-type stain (dry-stain) in veterinary clinical pathology which seems to not permit the visualization of these corpuscles¹⁰. Contrary to what is reported in literature^{10,13}, no case containing melanocytes was found. Plasmacells were noted in 2 samples as reported in another study¹⁰. The presence of macrophages and cholesterol crystals was not unexpected because of the frequent cystic nature of these tumours. In particular, cholesterol crystals are reported to be the result of cellular membrane degradation and are frequently found in cysts of epithelial origin¹¹. In fact, a cholesterol rich cystic thymoma has been previously described in a cat¹⁷. The presence of a small number of neutrophils and eosinophils in some samples may be due to contamination with blood with leukocytosis or with inflammation occurring in the neoplasia.

In humans, several histologic classification schemes of thymoma and thymic carcinoma have been proposed over the years, in the attempt to correlate biological behaviour with morphology and to predict prognosis based on microscopic appearance^{18,19,20,21,22}. The prognostic relevance of these classifications have been discussed in several works, but it is still controversial^{2,20,21,22}. The veterinary World Health Organization (WHO) classification scheme of thymoma is very limited compared to the human scheme²³ and human classification schemes applied to animals seem not to be useful in predicting tumour behaviour¹.

As reported in humans², the major limitations of cytology in the diagnosis of thymoma are the inability to definitively separate thymoma into specific histological subtypes and to determine capsular invasion. In fact it is reported that 64% of thymomas with a malignant clinical behaviour present no atypia on cytological samples⁸.

In our study, 1 case of thymoma with a benign looking epithelial component demonstrated capsular invasion and metastasized to the lung (case n. 2). Consequently, regardless of the microscopic appearance, the main prognostic factor remains the clinical behaviour of the tumour and its invasiveness.

On the other hand, the presence of severe cytological atypia of the epithelial cells may be used to predict aggressiveness^{8,16}. Cases of malignant looking tumours (thymic carcinoma) behave as other malignant epithelial neoplasms, as was also noted in one of the cases of our series (case n. 1)^{8,23}.

Our conclusions are that FNAB can be a useful and rapid aid in the diagnosis of canine and feline thymomas however cytology is not useful in predicting the histopathological subtypes nor the biologic behaviour of the tumour.

Key words

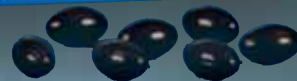
Thymoma, dog, cat, cytology, histology.

5. Day MJ: Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. J Small Anim Pract 38 (9): 393-403, 1997.
6. Aronsohn M: Canine thymoma. In: Symposium on canine hematopoietic tumors. Veterinary Clinics of North America, Small animal practice. Vol 15. Ed. by NO Brown. Philadelphia, WB Saunders Company, 1985, pp 755-767.
7. Atwater SW, Powers BE, Park RD et al: Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). JAVMA 205 (7): 1007-1013, 1994.
8. Chhieng DC, Rose D, Ludwig ME et al: Cytology of thymoma: emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes. Cancer 90 (1): 24-32, 2000.
9. Altman DG: Some common problems in medical research. In: Practical statistics for medical research. Ed. DG Altman. Boca Raton, Chapman & Hall, 1991: 396-439.
10. Rae CA, Jacobs RM, Couto G: A comparison between the cytological and histological characteristics in thirteen canine and feline thymomas. Can Vet J 30 (6): 497-500, 1989.
11. Raskin RE: Lymphoid System in: Atlas of Canine and Feline Cytology. Ed by Raskin RE, Meyer DJ. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, pp 129-132.
12. Carpenter JL, Holzworth J: Thymoma in 11 cats. JAVMA 181 (3): 248-251, 1982.
13. Aronsohn MG, Schunk KL, Carpenter JL et al: Clinical and pathologic features of thymoma in 15 dogs. JAVMA 184 (11): 1355-1362, 1984.
14. Mills JN, Shaw SE, Kabay MJ: The cytopathological features of thymoma in a dog. J Small Anim Pract (26): 167-175, 1985.
15. Lana S, Plaza S, Hampe K et al: Diagnosis of mediastinal masses in dogs by flow cytometry. J Vet Intern Med 20 (5): 1161-1165, 2006.
16. Syed ZA, Erozan YS: Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. Acta Cytol 42 (4): 845-853, 1998.
17. Galloway PE, Barr FJ, Holt PE et al: Cystic thymoma in a cat with cholesterol-rich fluid and an unusual ultrasonographic appearance. J Small Anim Pract 38(5): 220-4, 1997.
18. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT: Thymoma: a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 42: 424-444, 1961.
19. Kircher T, Muller-Hermelink HK: New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. Prog Surg Pathol 10: 167-189, 1990.
20. Rosai J, Sobin LH: Histological typing of tumors of the thymus. In: World Health Organization international histological classification of tumors, Springer-Verlag, New York, 1999.
21. Chen G, Marx A, Chen WH et al: New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. A clinicopathology study of 200 thymoma cases from China. Cancer 95 (2): 420-429, 2002.
22. Kim DJ, Yang WI, Choi SS et al: Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization Schema for the classification of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest 127 (3): 755-761, 2005.
23. Valli VE, Jacobs RM, Parodi AL et al: WHO Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic animals. Washington, World Health Organisation- Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology, 2002.

PER CANI E GATTI
DI PICCOLA TAGLIA

PATOLOGIE ONCOLOGICHE, INFETTIVE E TRAUMI

Novità



Resurgen perle

Per migliorare la qualità della vita
e rafforzare le difese immunitarie

www.nbflanes.it

notizie per il Veterinario dal mondo dei lipidi e oligoelementi



NBF LANES
Milano