

Diffuse neoplasms of the pleural serosa

Malattie neoplastiche diffuse della sierosa pleurica

L. Cardinale¹ · F. Ardisson² · F. Asteggiano¹ · E.M. Laugelli¹ · D. Penna³ · C. Fava¹

¹Department of Radiology, San Luigi Gonzaga Hospital, University of Turin, Orbassano (Turin), Italy

²Department of Thoracic Surgery, San Luigi Gonzaga Hospital, University of Turin, Orbassano (Turin), Italy

³PET Center, IRMET SpA, Turin, Italy

Correspondence to: L. Cardinale, Institute of Radiology, S. Luigi Gonzaga University Hospital, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (Turin), Italy, Tel.: +39-011-9026406, e-mail: luciano.cardinale@gmail.com

Received: 6 July 2011 / Accepted: 5 October 2011 / Published online: 17 September 2012

© Springer-Verlag 2012

Abstract

This study describes the diffuse neoplastic conditions that may affect pleural membranes. These include mesothelioma, the most important and common malignancy of pleural origin, and metastatic involvement by carcinomas, lymphomas and thymomas. On the basis of diagnostic imaging, we identify the distinctive features of pleural involvement by each of these conditions and provide elements enabling accurate differential diagnosis. Finally, we discuss the best diagnostic approach in the case of suspected primary or secondary neoplastic involvement of pleural membranes.

Keywords Malignant pleural mesothelioma · CT · Pleural metastases · MR imaging · Pleural neoplasms

Riassunto

Questa trattazione illustra le patologie neoplastiche diffuse che coinvolgono a vario titolo i foglietti pleurici. Il mesotelioma è la prima neoplasia di origine pleurica per frequenza ed importanza, di seguito analizzeremo gli aspetti peculiari anche dell'interessamento metastatico della pleura da parte di carcinomi, linfomi e timomi. Attraverso le varie diagnostiche radiologiche cercheremo di cogliere gli aspetti peculiari dell'interessamento pleurico da parte di ciascuna di esse e gli spunti utili ad una corretta diagnosi differenziale. Infine analizzeremo quale può essere il corretto iter diagnostico nel sospetto di interessamento neoplastico, primitivo o secondario, dei foglietti pleurici.

Parole chiave Mesotelioma pleurico maligno · TC · Metastasi pleuriche · RM · Tumori pleurici

Introduction

Pleural neoplasms may be classified as benign or malignant and primary or secondary. They manifest as diffuse pleural thickening at times associated with fluid effusion or, less commonly, as focal lesions [1]. Malignant pleural mesothelioma is the most frequent primary pleural neoplasm. Its onset is closely linked to a history of occupational or environmental exposure to asbestos, and it is characterised by extremely aggressive behaviour and a dismal prognosis. Although any malignancy is capable of giving rise to pleural metastases, cancers of the lung and breast, lymphomas,

Introduzione

Le neoplasie che insorgono a carico della pleura possono essere benigne o maligne, primitive o secondarie. Si manifestano come ispessimenti pleurici diffusi, talora accompagnati da un versamento liquido, oppure, più raramente, come lesioni focali [1]. Il mesotelioma pleurico maligno è la più frequente neoplasia pleurica primitiva, la cui insorgenza è strettamente correlata a una pregressa esposizione, lavorativa o ambientale, all'asbesto ed è caratterizzato da un comportamento biologico assai aggressivo e prognosi infausta. Pur essendo qualsiasi neoplasia maligna in grado

and gastrointestinal and genitourinary cancers are those that most frequently metastasise to the pleura [2].

The diagnostic contribution of imaging, in particular of radiology [conventional radiography and computed tomography (CT)], is universally acknowledged and well documented. Magnetic resonance (MR) imaging and, more recently, positron emission tomography (PET) have increasingly gained ground as level-two techniques capable of contributing additional useful information to the diagnosis and staging of disease. Chest ultrasound (US) may also play an important role in the diagnosis of diffuse neoplastic conditions of the pleura as it relies on the same semiological criteria as CT or magnetic resonance (MR) imaging: its use in chest imaging has recently gained increasing acceptance, overcoming the extreme suspicion with which it was viewed in the past. A finding often associated with, and in some cases predominates, the clinical picture in both inflammatory and neoplastic lesions is pleural effusion: in the differential diagnosis, identifying serosal thickening, especially if nodular, may prove highly useful.

In consideration of the frequency with which radiologists are called upon to differentiate among diffuse neoplastic conditions of the pleural serosa and the clinical importance of a prompt diagnosis, this paper illustrates imaging features typical of primary and secondary diffuse pleural neoplasms and briefly discusses the use of thoracoscopy and cytologic examination.

Primary neoplastic disease: malignant pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma is the most frequent primary neoplasm of the pleura. Its incidence has been increasing as a result of the growing occupational and environmental exposure to asbestos fibres. As the latency period between asbestos exposure and disease onset is at least 20 years, the highest incidence is seen in individuals in the sixth through eighth decade of life, and as most cases develop as a result of occupational exposure, men are more frequently affected than women, the rates being 15 and three cases per million, respectively [3, 4].

At onset, the radiological pattern is characterised by pleural effusion, which may be moderate (Fig. 1a) or, more often, profuse, with involvement of an entire hemithorax and contralateral mediastinal shift. In other cases, the effusion may be accompanied by slight mediastinal retraction due to “freezing” of the pleural–mediastinal structures by changes in the underlying pleura (Fig. 1b). Plaques or calcifications testifying to asbestos exposure may be present in 20% of cases (Fig. 1c) [5]. The main diagnostic feature is diffuse pleural thickening: the surface appears smooth and its thickness is not uniform, with frequent nodularity (Fig.

di dare origine a metastasi pleuriche, le neoplasie polmonari e mammarie, i linfomi, le neoplasie del tratto gastro-intestinale e genito-urinario sono, in ordine di frequenza, quelle che più spesso coinvolgono secondariamente la pleura [2].

Il contributo diagnostico dell'imaging, in particolare di quello radiologico (radiogrammi tradizionali e tomografia computerizzata, TC) è universalmente riconosciuto e ben documentato. La risonanza magnetica (RM) e più recentemente la tomografia ad emissione di positroni (PET) si stanno sempre più affermando come metodiche di secondo livello in grado di aggiungere ulteriori informazioni, utili ai fini della diagnosi e della stadiazione della malattia. Anche l'ecografia toracica (US) può rivestire un ruolo importante nella diagnosi delle malattie neoplastiche diffuse della pleura avvalendosi degli stessi criteri di semeiotica di cui si avvalgono TC o RM: il suo utilizzo in ambito toracico ha suscitato ultimamente sempre maggiori consensi, al contrario di quanto accadeva in passato ove il rapporto con il distretto toracico era vissuto con estrema diffidenza. Un elemento che spesso è concomitante e talvolta si sovrappone in maniera preponderante ai processi patologici sopra riportati è il versamento liquido, che può dominare la scena sia nelle lesioni flogistiche che in quelle neoplastiche: utile ai fini della diagnosi differenziale può risultare l'identificazione di un ispessimento della sierosa, specie se di carattere nodulare.

In questo articolo, in considerazione della frequenza con cui il radiologo è coinvolto nella diagnosi differenziale delle malattie neoplastiche diffuse della sierosa pleurica e dell'importanza clinica che assume in queste circostanze un sollecito inquadramento diagnostico, verranno discussi e illustrati gli aspetti dell'imaging riconducibili alle neoplasie primitive o secondarie che coinvolgono diffusamente la sierosa pleurica ed un accenno all'utilizzo della toracosopia e dell'esame citologico.

Patologia neoplastica primitiva: mesotelioma pleurico maligno

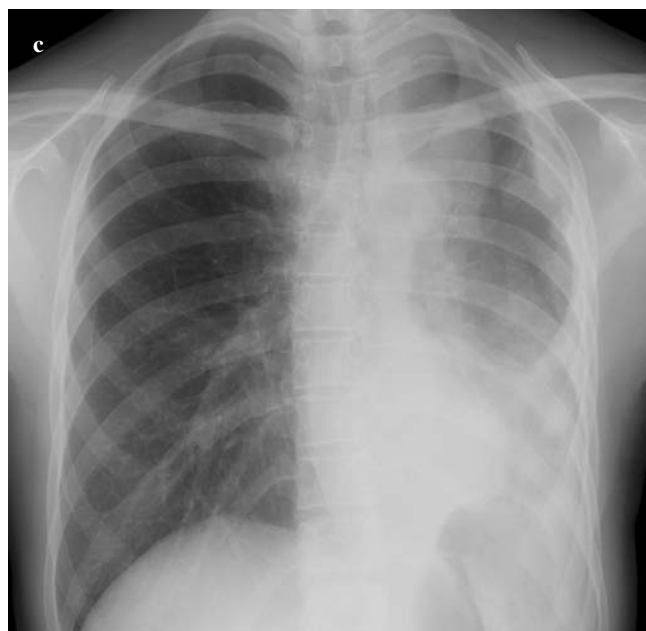
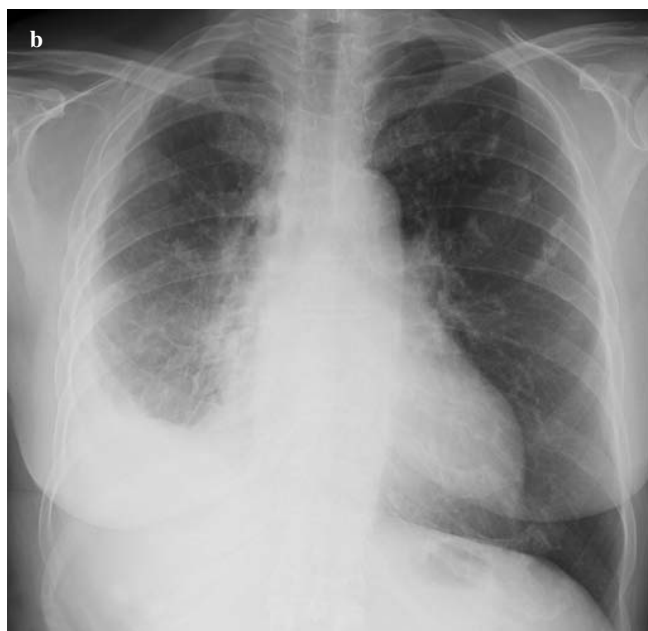
Il mesotelioma pleurico maligno è la più frequente neoplasia pleurica primitiva, la cui incidenza è andata progressivamente aumentando negli ultimi decenni in rapporto alla accresciuta esposizione, professionale e ambientale, alle fibre di asbesto. Poiché il periodo di latenza intercorrente fra esposizione all'asbesto e comparsa della neoplasia è di almeno 20 anni, la massima incidenza viene osservata negli individui della 6^a–8^a decade di età e, poiché la maggior parte dei casi si sviluppa a seguito di una esposizione lavorativa all'asbesto, il sesso maschile risulta interessato assai più spesso di quello femminile, con un rapporto di 15 e 3 casi per milione, rispettivamente [3, 4].

All'esordio il quadro radiologico è contraddistinto dal-



Fig. 1a-c Malignant pleural mesothelioma. Standard chest X-ray of three different patients showing: **(a)** a small pleural effusion blunting the right costophrenic angle, **(b)** a more extensive pleural effusion associated with calcified plaques due to previous asbestos exposure, and **(c)** pleural thickening with volume loss in the left hemithorax.

Fig. 1a-c Mesotelioma pleurico maligno (MPM). Radiografie del torace in tre differenti pazienti che dimostrano la presenza di un versamento di lieve entità che impegna il seno costo-frenico destro (a), di un versamento di maggiore entità, che si accompagna alla presenza di placche pleuriche calcifiche bilaterali testimonio di una pregressa esposizione all'asbesto (b), di grossolane mammellonature pleuriche associate a perdita di volume dell'emitorace sinistro (c).



2a). Another typical feature is involvement of the mediastinal border, which is rarely affected in inflammatory effusions (circumferential thickening) (Fig. 2b).

The neoplastic nature of the thickening may therefore be hypothesised in the presence of circumferential involvement (100% specificity), nodularity (94% specificity), thickness >10 mm (94% specificity) and involvement of the mediastinal border (88% specificity) [6, 7]. However, the sensitivity of these signs is low, ranging from 30% to 60% depending on the series [7], and the finding of a normal pleural surface at CT does not rule out the neoplastic nature of the effusion [6]. Furthermore, it is impossible to differentiate these features of mesothelioma from those of diffuse pleural me-

la presenza di un versamento talvolta modesto (Fig. 1a), ma più spesso abbondante con interessamento di un intero emitorace e dislocazione controlaterale del mediastino. Altre volte, pure in presenza di versamento, il mediastino è lievemente retratto consensualmente in relazione al congelamento delle strutture pleuro-mediastiniche da parte delle alterazioni della pleura sottostante (Fig. 1b). Placche o calcificazioni che testimoniano la pregressa esposizione all'asbesto possono essere presenti nel 20% dei casi (Fig. 1c) [5]. L'elemento diagnostico che caratterizza il mesotelioma pleurico maligno è costituito da un ispessimento delle limitanti pleuriche di tipo diffuso: la superficie è liscia e lo spessore non uniforme, con frequenti nodularità (Fig. 2a).

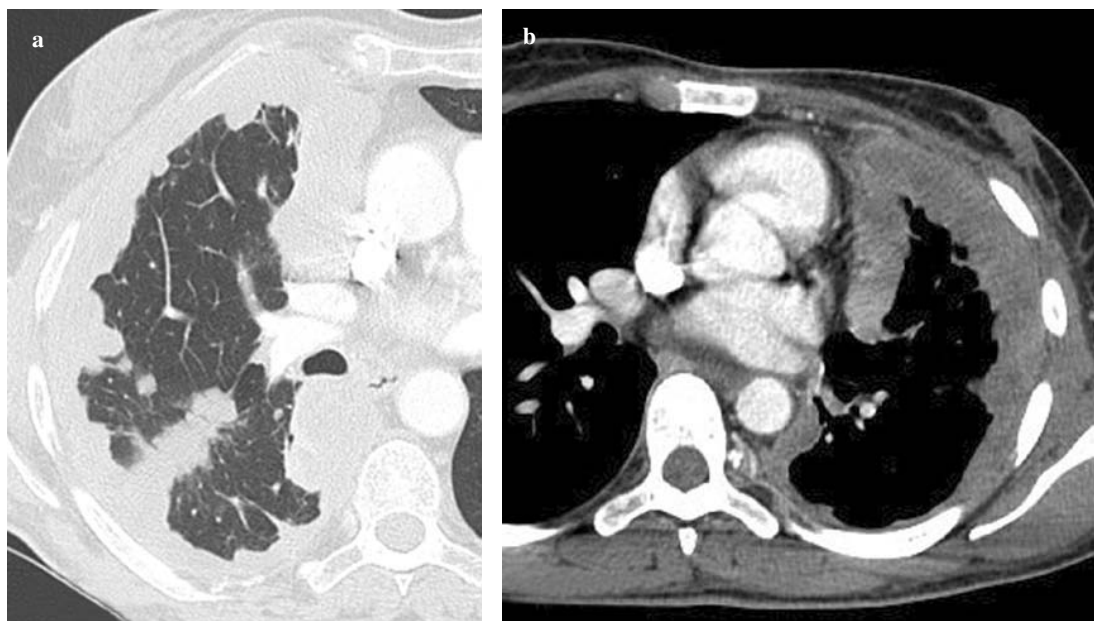


Fig. 2a,b Two cases of malignant pleural mesothelioma. Contrast-enhanced CT, lung window (a) and mediastinal window (b). In the lung window, CT shows extensive nodular thickening of the costal and mediastinal pleura of the upper third of the right hemithorax. Involvement of the upper fissure is well depicted; circumferential thickening showing inhomogeneous contrast enhancement.

Fig. 2a,b Due casi di MPM. TC con mezzo di contrasto, finestra del polmone (a) e finestra del mediastino (b). a Estese mammellonature pleuriche sia costali che mediastiniche di spessore non uniforme (talvolta pseudo-nodulari) localizzate anche in sede intrascissurale. b Ispessimento circonferenziale dotato di enhancement disomogeneo.

tastases [6, 7]: it has been suggested that the simultaneous finding of lymphadenopathy is the most likely indicator of metastatic disease, but this view is not shared by all authors [7].

Although mesothelioma originates in the parietal pleura, as it progresses it spreads to both pleural membranes, and nodularities tend to coalesce, forming a sheetlike “rind” encasing the lung from apex to base (Figs. 3a,b). The posterior and inferior portions of the hemithoraces are most frequently involved, probably owing to gravitational factors, leading to hypomobility and retraction of the basal regions with effects on respiratory function [8]. Locoregional spread ends with invasion of the surrounding structures: the chest wall (Fig. 3c), the mediastinum and the diaphragm. Distant metastases and lymph node involvement are relatively uncommon, especially during the early stages of the disease.

Chest radiography is the first-line imaging study. It often shows nonspecific pleural effusion and, more rarely, the presence of suggestive marginocostal, rounded opacities [5]. CT is no doubt more accurate than chest radiography in both identifying and characterising pleural disease. The advent of multidetector scanners with multiplanar reconstructions has reduced the diagnostic and staging limitations of CT compared with MR imaging, which was traditionally superior in identifying involvement of the chest wall and diaphragm (Fig. 4a,b) [9]. After contrast administration, the

Caratteristico è pure il coinvolgimento della limitante mediastinica, che, viceversa, è raramente interessata nei versamenti su base flogistica (ispessimento circonferenziale) (Fig. 2b).

La natura neoplastica di un ispessimento è dunque ipotizzabile in presenza di estensione circonferenziale (specificità 100%), nodularità (specificità 94%), spessore maggiore di 10 mm (specificità 94%) e coinvolgimento della limitante mediastinica (specificità 88%) [6, 7]. La sensibilità dei segni citati, tuttavia, è bassa potendo variare dal 30% al 60% a seconda delle casistiche [7] e, infatti, il riscontro di una superficie pleurica di normale morfologia alla TC non esclude la natura neoplastica del versamento [6]. Inoltre, risulta impossibile differenziare gli aspetti sopra riportati del mesotelioma da quelli della metastatizzazione pleurica diffusa [6, 7]: alcuni autori hanno suggerito il contemporaneo riscontro di linfoadenopatie quale più probabile indicatore di malattia metastatica, ma non tutti condividono questa opinione [7].

Sebbene origini dalla pleura parietale, con il progredire della malattia, il mesotelioma coinvolge entrambe le sierose e le nodularità tendono a confluire sino a formare una cotta estesa dall'apice alla base del polmone con aspetto a corazza (Fig. 3a,b). Sono interessate più spesso le porzioni posteriori e inferiori degli emitoraci probabilmente per cause gravitazionali; ne conseguono ipomobilità e retrazione

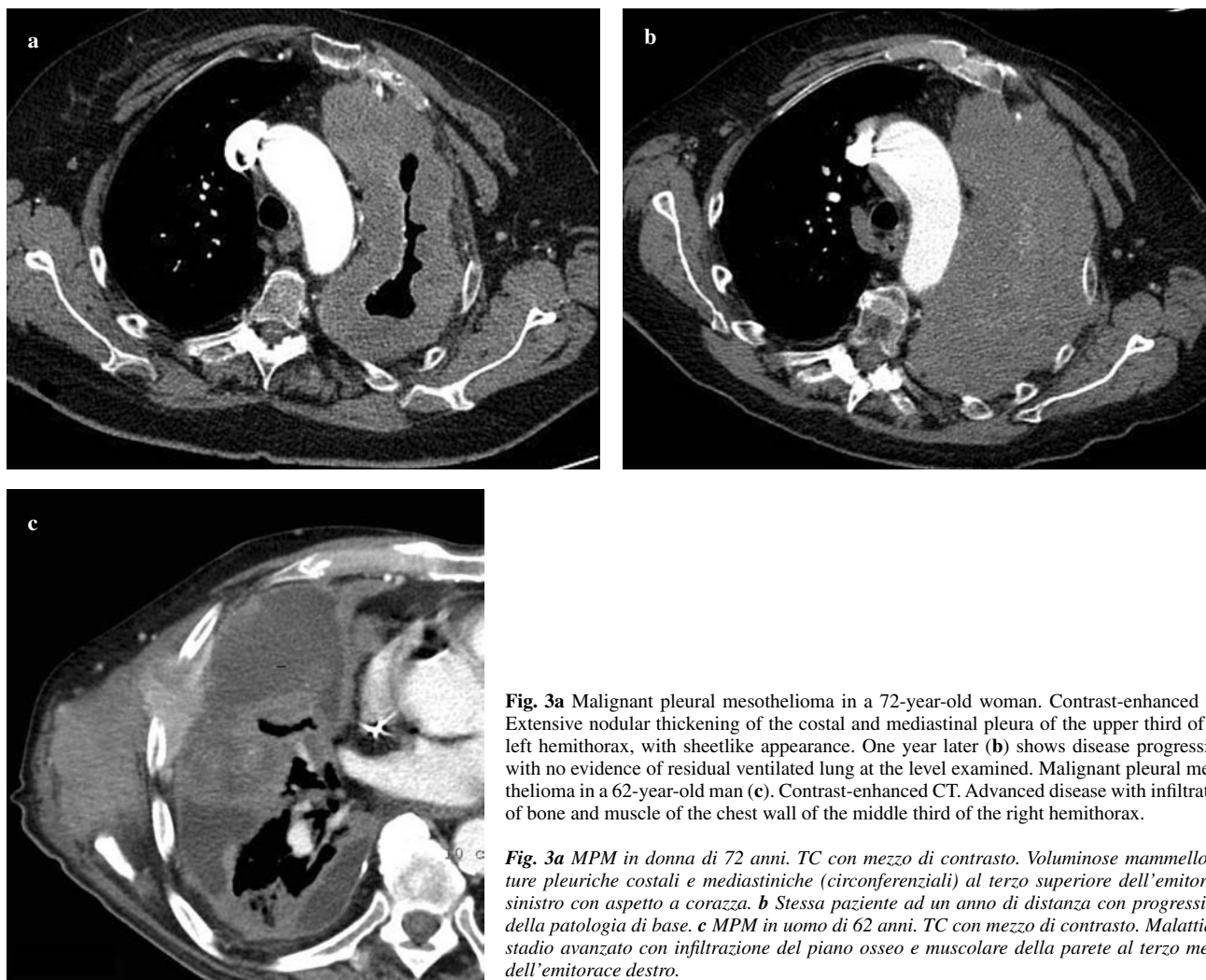


Fig. 3a Malignant pleural mesothelioma in a 72-year-old woman. Contrast-enhanced CT. Extensive nodular thickening of the costal and mediastinal pleura of the upper third of the left hemithorax, with sheetlike appearance. One year later (**b**) shows disease progression, with no evidence of residual ventilated lung at the level examined. Malignant pleural mesothelioma in a 62-year-old man (**c**). Contrast-enhanced CT. Advanced disease with infiltration of bone and muscle of the chest wall of the middle third of the right hemithorax.

Fig. 3a MPM in donna di 72 anni. TC con mezzo di contrasto. Voluminose mammellonature pleuriche costali e mediastiniche (circonfenziali) al terzo superiore dell'emitorace sinistro con aspetto a corazza. **b** Stessa paziente ad un anno di distanza con progressione della patologia di base. **c** MPM in uomo di 62 anni. TC con mezzo di contrasto. Malattia in stadio avanzato con infiltrazione del piano osseo e muscolare della parete al terzo medio dell'emitorace destro.

neoplasm may show intense heterogeneous enhancement, but this may also be weak enough to make it difficult to distinguish between effusion and cancer, which may have low attenuation (Fig. 5a).

MR imaging, with its excellent contrast resolution, is superior to multiphase CT in distinguishing benign from malignant lesions (Fig. 5b) and in assessing the involvement of the chest wall and diaphragm in patients with known pleural mesothelioma [10]. Pleural mesothelioma is characterised by intermediate or slightly hyperintense signal on T1-weighted sequences compared to the surrounding healthy tissue and by a more intense signal on T2-weighted sequences. The signal of pleural mesothelioma may be further enhanced by using gadolinium-based paramagnetic contrast material.

The combination of morphological data and information on signal intensity has been found to increase significantly the sensitivity and specificity of MR imaging [11]. In addition, T1-weighted fat-suppressed sequences have proved to

delle regioni basali con ripercussioni sulla funzionalità respiratoria [8]. L'evoluzione loco-regionale si conclude con l'invasione delle strutture limitrofe: parete toracica (Fig. 3c), mediastino e diaframma. Le metastasi a distanza sono relativamente poco comuni, soprattutto nelle prime fasi della malattia, così come l'interessamento linfonodale.

Il radiogramma del torace costituisce l'esame di primo livello, evidenziando spesso versamento pleurico di carattere aspecifico, ed è più raramente evocativo in presenza di opacità margino-costali mammellonate [5]. La TC è senza dubbio più accurata rispetto alla radiologia tradizionale sia nell'identificazione sia nella caratterizzazione della patologia pleurica. Grazie all'avvento delle apparecchiature multidetettore ci si può avvalere di ricostruzioni multiplanari che hanno ridotto i limiti diagnostici ma soprattutto stadiativi della TC nei confronti della RM, tradizionalmente superiore nell'identificazione del coinvolgimento della parete toracica e del diaframma (Fig. 4) [9]. Il tessuto tumorale può mostrare, dopo somministrazione di mezzo di contra-

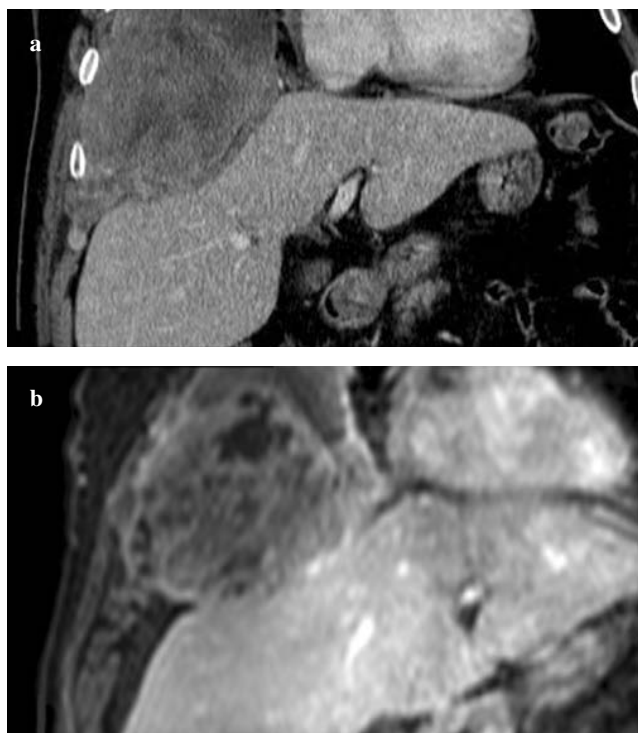


Fig. 4a,b Malignant pleural mesothelioma in a 74-year-old man with a large mass at the right lower third of the hemithorax and diaphragmatic infiltration: comparison between CT and MR imaging. CT coronal reformation (a). T1-weighted contrast-enhanced MR image (b). Both examinations show involvement of the diaphragm.

Fig. 4a,b MPM in uomo di 74 anni con voluminosa massa al terzo inferiore dell'emitorace destro ed infiltrazione del diaframma: confronto fra TC ed RM. a Ricostruzione coronale TC e b ricostruzione coronale RM con sequenza T1 pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Sia la TC che la RM dimostrano infiltrazione del diaframma.

be most sensitive for identifying enhancement of the interlobar fissures and assessing invasion of the adjacent structures. Even though no comparative studies of the potential of multislice CT (MSCT) and MR imaging have been conducted, the development and quality of CT and the use of high-quality multiplanar reconstructions have decreased the gap with MR imaging, particularly for assessing the diaphragm and chest wall. This, combined with the greater availability of CT equipment and the faster acquisition speed, suggest limiting the use of MR imaging to equivocal cases requiring higher contrast resolution.

Recent research on the biological characteristics of malignant mesothelioma has shown that prognosis is directly linked to the angiogenic index and that the tumour can be treated with the new-generation antiangiogenic drugs [12]. Sequential images of the tumour are acquired at fixed intervals after contrast administration, and pharmacokinetic analysis of these sequences provides accurate information on the microvasculature of the mass. Imaging plays a key role in selecting candidates for this treatment. Contrast-

sto, viva impregnazione di aspetto eterogeneo, ma talvolta tuttavia l'arricchimento contrastografico può risultare così scarso da render difficile la distinzione tra versamento e tessuto tumorale, in quanto quest'ultimo può presentarsi a bassa attenuazione (Fig. 5a).

La RM, in virtù della sua ottima risoluzione di contrasto, è superiore alla TC multifasica nella differenziazione delle lesioni benigne da quelle maligne (Fig. 5b) e nella valutazione del coinvolgimento delle strutture della parete toracica e delle cupole diaframmatiche nei pazienti con mesotelioma pleurico noto [10]. Il mesotelioma pleurico si caratterizza, rispetto al tessuto sano circostante, per un segnale intermedio o lievemente iperintenso nelle sequenze T1 pesate, e un segnale più intenso nelle sequenze pesate in T2. Il segnale del mesotelioma pleurico può essere ulteriormente evidenziato mediante uso di mezzo di contrasto paramagnetico (a base di gadolinio).

Combinando i dati morfologici con le informazioni relative all'intensità di segnale, la sensibilità e la specificità della RM aumentano notevolmente [11]. Inoltre, le sequenze pesate in T1, con soppressione del grasso, hanno dimostrato la maggior sensibilità nel rilevare enhancement delle scissure interlobari e per valutare l'invasione delle strutture adiacenti. Tuttavia non esistono, allo stato attuale, studi comparativi che confrontino le potenzialità della TC multiestrato (TCMS) rispetto alla RM, ciononostante l'evoluzione e la qualità della tecnologia TC e l'utilizzo di ricostruzioni multiplanari di alta qualità hanno consentito una riduzione del gap con la RM in particolare per quanto concerne lo studio del diaframma e della parete toracica. Questi progressi, uniti alla maggior disponibilità delle macchine e a una maggior velocità di acquisizione, suggeriscono di confinare l'approfondimento mediante RM solo in casi controversi, in virtù della maggior risoluzione di contrasto di quest'ultima.

Recenti ricerche sulle caratteristiche biologiche del mesotelioma maligno, hanno mostrato come la prognosi del paziente sia direttamente legata all'indice angiogenetico proprio della malattia e quindi aggredibile con farmaci antiangiogenetici di nuova concezione [12]. Dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico, vengono acquisite immagini sequenziali ad intervallo di tempo fisso sul tessuto tumorale e l'analisi farmacocinetica su queste sequenze fornisce accurate informazioni sulla microvascolarizzazione della massa. L'imaging gioca un ruolo fondamentale nell'identificare i candidati a tale terapia, infatti la RM con mezzo di contrasto è strumento indispensabile per valutare la perfusione della massa tumorale. Allo stato attuale, proprio la RM è la metodica utilizzata dai trials clinici per valutare la risposta a queste terapie sperimentali [13].

La PET presenta una limitata resa diagnostica nella valutazione dell'interessamento linfonodale loco-regionale per il frequente riscontro sia di falsi positivi che di falsi ne-



Fig. 5a,b Malignant mesothelioma with extensive involvement of the right hemithorax. Contrast-enhanced CT, coronal reformation (**a**): pleural nodules and ipsilateral effusion have similar attenuation. Coronal T2-weighted fast spin-echo MR image (**b**): solid and liquid components have different signal intensity and can be easily differentiated, thanks to the excellent contrast resolution showing hyperintense effusion and hypointense pleural masses.

Fig. 5a,b Mesotelioma maligno con esteso coinvolgimento dell'emitorace destro. **a** TC dopo infusione di mezzo di contrasto endovena, ricostruzione coronale: i valori di attenuazione dei noduli pleurici e del versamento omolaterale sono simili. **b** Scansione coronale di indagine RM fast spin echo (FSE) T2 pesata: le componenti solide e liquide presentano segnale differente e possono essere differenziate con facilità per l'eccellente risoluzione di contrasto, con versamento iperintenso e masse pleuriche ipointense.

enhanced MR imaging is, in fact, an essential tool for assessing tumour perfusion, and MR is currently the modality used to assess response to these experimental therapies in clinical trials [13].

PET has limited diagnostic yield in detecting locoregional lymph node involvement, as it often produces both false positive and false negative results, whereas it plays an important role in detecting distant metastases during staging [9, 14, 15].

US can readily depict secondary invasion of the chest wall and pleura in mesothelioma and lung and breast cancer. Pathological conditions involving pleura or chest wall soft tissues often have similar characteristics and common criteria for malignancy: they have blurred and poorly defined margins and they are hypoechoic, heterogeneous vascularised [16–20]. Flexibility and the possibility of real-time monitoring have made the use of US guidance increasingly widespread for obtaining biopsies of the chest wall and pleural lesions. US may occasionally provide additional staging information when diaphragm involvement is suspected, thus proving to be superior to CT (see below) [21].

A detailed comparison of conventional radiology, US and CT demonstrated that none of the three modalities alone is able to provide a comprehensive diagnosis, as each has different specificity and sensitivity for detecting pathogno-

gativi, mentre svolge un ruolo importante nella stadiazione per la ricerca di metastasi a distanza [9, 14, 15].

L'ecografia può facilmente dimostrare una invasione secondaria della parete toracica e della pleura in presenza di un mesotelioma così come di un tumore polmonare, e di un tumore mammario. Le patologie che coinvolgono la pleura o i tessuti molli della parete toracica hanno spesso caratteristiche simili e con criteri di malignità comuni: hanno bordi sfumati e poco definiti, sono ipoecogene e disomogenee, e vascolarizzate [16–20]. Inoltre, per la possibilità di controllo real-time e per la duttilità della metodica, la guida ecografica è sempre più diffusamente utilizzata durante le procedure biotiche sulle lesioni della parete toracica e della pleura. L'ecografia può occasionalmente aggiungere informazioni ulteriori ai fini stadiativi della malattia nel sospetto di interessamento diaframmatico risultando superiore alla TC (vedi anche paragrafo successivo) [21].

In realtà, un'analisi dettagliata di confronto tra radiologia tradizionale, ecografia e TC, dimostrava come nessuna delle tre metodiche fosse in grado di essere esaustiva nella diagnosi essendo dotata di specificità e sensibilità assai differenti nell'identificazione delle lesioni patognomiche di mesotelioma e concludeva sulla effettiva necessità di ricorrere alle tre metodiche in maniera complementare [22].

Anche nel mesotelioma la recente introduzione di nuove

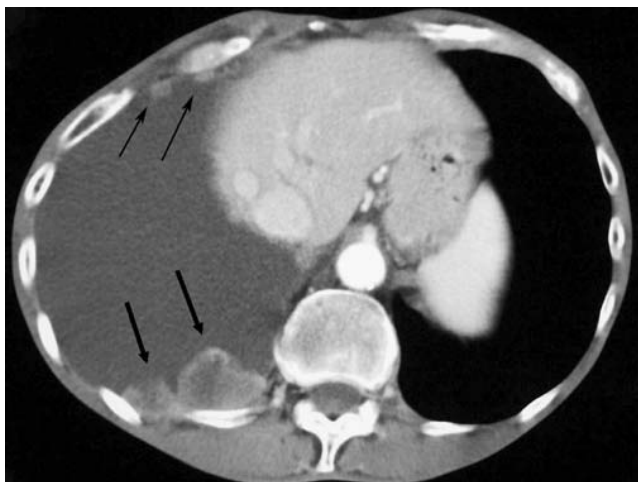


Fig. 6 Secondary neoplastic disease. Contrast-enhanced CT. Large right hemithoracic pleural metastases with different levels of enhancement and pleural effusion in a 57-year-old man with undifferentiated pharyngeal carcinoma.

Fig. 6 Patologia neoplastica secondaria. TC con mezzo di contrasto. Plurime lesioni focali pleuriche con enhancement di aspetto disomogeneo associate a versamento a livello dell'emitorace destro in uomo di 57 anni affetto da carcinoma squamoso scarsamente differenziato del faringe.

monic lesions, which led us to conclude that the three modalities should be used in a complementary manner [22].

In mesothelioma, as in other tumours, the recent introduction of new antiangiogenic treatments call for accurate assessment of treatment response by analysing both dimensional and functional criteria and assessing the progression of tumour vascularisation by means of perfusion studies [15]. Although conducted on small patient populations, studies to this effect seem to permit a clear distinction between responders and nonresponders. As with functional CT and MR imaging, PET seems capable of monitoring treatment response and predicting prognosis after treatment [9].

Secondary neoplastic disease: carcinomas

In patients older than 50 years, pleural metastases are the second-most frequent cause of effusion after heart failure. In a survey conducted on 1,783 patients with malignant pleural effusion, the most frequent primary extrapleural tumours were bronchogenic carcinoma (36%) and breast carcinoma (25%), followed by gastrointestinal and genitourinary lesions [23].

Pleural colonisation may occur via the bloodstream or lymphatics or by proximity, depending on the location of the primary tumour, and may involve both visceral and parietal layers, either unilaterally (as occurs in lesions secondary to bronchogenic carcinoma) or bilaterally (as occurs in primary extrathoracic tumours at the stage of distant metastatic disease) (Fig. 6) [8].

possibilità terapeutiche con farmaci antiangiogenetici ha fatto sorgere la necessità di una corretta valutazione della risposta al trattamento instaurato facendo riferimento a criteri non solo dimensionali, ma anche di tipo funzionale e valutando nel tempo la progressione o meno della vascolarizzazione neoplastica mediante studi perfusionali [15]. Queste indagini, sebbene siano state condotte su serie limitate di pazienti, sembrano consentire una netta distinzione fra responders e non responders. Analogamente agli studi funzionali TC e RM, anche la PET parrebbe in grado di monitorare la risposta al trattamento e di valutare la successiva prognosi a distanza dei pazienti trattati [9].

Patologia neoplastica secondaria: carcinomi

Nei pazienti di età superiore ai 50 anni le metastasi pleuriche rappresentano la seconda causa di versamento dopo lo scompenso cardiaco. In una rassegna comprendente 1783 pazienti portatori di versamento pleurico maligno, i tumori extrapleurici iniziali più frequentemente in causa risultarono il carcinoma broncogeno (36% del totale dei casi) e quello della mammella (25%), seguiti, in ordine di frequenza dalle lesioni a carico del sistema gastro-intestinale e genito-urinario [23].

La colonizzazione della sierosa può avvenire per via ematogena, linfatica o per contiguità a seconda della sede del tumore primitivo e può interessare sia il foglietto viscerale sia quello parietale, monolateralmente (come nelle forme secondarie a carcinoma broncogeno) o bilateralmente (come nei tumori primitivi extra-toracici che si trovano in stadio di diffusione metastatica a distanza) (Fig. 6) [8].

Dal punto di vista patogenetico, la comparsa del versamento liquido è legata a più fattori, che comprendono l'aumentata permeabilità del microcircolo della sierosa pleurica, la concomitanza di fenomeni infiammatori e erosivi allo stesso livello e, soprattutto, l'ostacolato drenaggio linfatico a livello mediastinico [23].

Il riconoscimento diretto delle localizzazioni secondarie a livello dei foglietti pleurici da parte delle metodiche di imaging nella maggior parte dei casi è infruttuosa in quanto le metastasi pleuriche molto spesso hanno dimensioni ridotte (<5 mm), di difficile riconoscimento [24]. Al contrario, quando presentano vivace arricchimento contrasto grafico sono identificabili lesioni di dimensioni superiori al millimetro. I segni diretti dell'interessamento neoplastico delle superfici pleuriche si caratterizzano all'imaging radiologico per la presenza di un ispessimento liscio e diffuso oppure grossolanamente nodulare; le dimensioni delle lesioni non sono uniformi e la densità può essere disomogenea. Le lesioni sono spesso multiple, di solito monolaterali [6].

From the pathogenetic point of view, the presence of effusion is due to several factors, including increased permeability of the microcirculation of the pleural serosa, concurrent inflammation and erosion at the same level and, above all, obstructed lymphatic drainage at the mediastinal level [23].

Direct visualisation of pleural metastases by diagnostic imaging is often unsuccessful because the metastases tend to be very small (<5 mm) and difficult to recognise [24]. However, when they present with intense contrast enhancement, lesions larger than 1 mm can be identified. The direct imaging signs of neoplastic pleural involvement are the presence of smooth and diffuse or grossly nodular thickening; lesion size is not uniform and density may be inhomogeneous. Lesions are often multiple and usually unilateral [6].

Although MR imaging does not show significantly different morphological results compared with CT, it does provide useful information on signal intensity, which is high on T2-weighted sequences in the case of malignancy, with 100% sensitivity and 87% specificity [25]. In that study, conducted on a limited number of cases, MR was performed on patients with lesions that were also identifiable on CT examination.

PET is another useful tool for differentiating between malignant and benign pleural effusions. In a study conducted on 35 patients with bronchogenic carcinoma and suspected pleural metastases, PET was able to diagnose secondary pleural involvement in 16 of 18 patients, with overall sensitivity, specificity and accuracy values of 88%, 94% and 91%, respectively [26].

US has always had a well-defined role in the study of pleural effusion, in view of its ability to depict even small effusions. This has given US a key role when compared with conventional radiography (especially with the patient in the supine position). In addition, the possibility of identifying septations inside the effusion (loculated effusion) gives it an advantage over CT, thanks to the possibility of changing patient position and real-time imaging, which help to clarify equivocal or manifestly pathological findings.

A recent study [21] compared the diagnostic potential of chest US and CT for detecting signs suggestive of malignant disease in patients with pleural effusion. Although the study population was limited to 50 patients, results demonstrated the superiority of US in detecting nodules located on the visceral pleural surface.

Secondary neoplastic disease: lymphomas

Lymphomas account for approximately 10% of malignant pleural effusions. In systemic lymphatic disease, pleural effusion typically develops as a result of mediastinal lymph node involvement and obstruction to lymphatic drainage of

La RM non presenta reperti significativamente diversi in confronto alla TC per quanto concerne il dato morfologico, ma fornisce interessanti risultati relativamente all'intensità del segnale, che è elevata nelle sequenze T2 pesate in presenza di malignità con una sensibilità del 100% e una specificità dell'87% [25]. In questo lavoro, eseguito in un limitato numero di casi, la RM è stata eseguita in pazienti con lesioni identificabili anche all'esame TC.

Anche la PET è un test utile per differenziare tra natura maligna o benigna dei versamenti pleurici. In uno studio condotto su 35 pazienti affetti da carcinoma broncogeno con sospette metastasi pleuriche, la PET è stata in grado di diagnosticare un coinvolgimento secondario della pleura in 16 su 18 pazienti con valori complessivi di sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente del 88%, 94% e 91% [26].

Tradizionalmente l'ecografia ha da sempre mantenuto un ruolo ben codificato nello studio dei versamenti pleurici grazie alla sua efficacia nel riconoscimento dei versamenti anche di modesta entità. Questa caratteristica le ha conferito un ruolo di primo piano nei confronti del radiogramma standard (in particolare in decubito supino). Inoltre, la possibilità di individuare la presenza di versamenti all'interno del versamento (versamento pluriconcamerato) la pone in posizione di vantaggio anche nei confronti della TC per la possibilità di variare i decubiti e per la conduzione in real-time dell'esame, potendo approfondire e documentare meglio i reperti dubbi o i riscontri francamente patologici.

In una recente indagine [21] sono state confrontate le potenzialità diagnostiche dell'ecografia toracica e della TC nella ricerca di segni suggestivi di malignità in presenza di versamento. Seppur la casistica fosse limitata a 50 pazienti, i risultati riportati hanno dimostrato la superiorità dell'ecografia nella individuazione di nodularità localizzate sulla superficie pleurica viscerale.

Patologia neoplastica secondaria: linfomi

I linfomi rendono conto del 10% circa dei versamenti pleurici maligni. In presenza di una linfopatia sistemica, la comparsa di un versamento pleurico è per lo più secondaria al coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e al conseguente ostacolo al drenaggio linfatico della sierosa pleurica. Meno frequente è il coinvolgimento diretto di quest'ultima [23]. Di solito l'imaging sia TC sia RM si caratterizza per la presenza di noduli multipli (o solitari) oppure di ispessimenti a placca con larga base d'impianto, spesso accompagnati da un versamento liquido. Talora, le malattie linfoproliferative provocano un ispessimento dei tessuti molli extrapleurici, specie a livello paravertebrale di non sempre agevole differenziazione nei confronti dell'ispessimento della pleura stessa (Fig. 7) [27, 28].

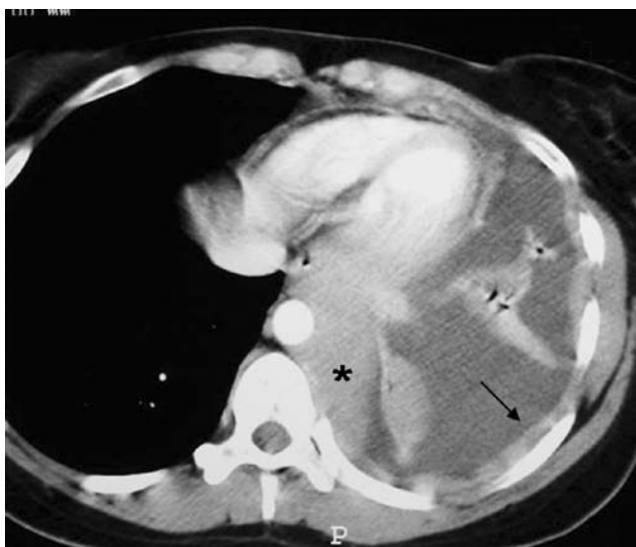


Fig. 7 Contrast-enhanced CT at the level of the lung bases shows diffuse nonnodular pleural thickenings (arrow) and effusion in the left hemithorax and ipsilateral paravertebral mass (asterisk) in a 27-year-old woman with non-Hodgkin's lymphoma.

Fig. 7 La scansione TC, eseguita a livello delle basi polmonari, dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostra diffuso ispessimento pleurico non nodulare (freccia) con versamento in corrispondenza dell'emitorace sinistro e massa paravertebrale omolaterale (asterisco) in donna di anni 27 affetta da linfoma non Hodgkin.

the pleural serosa. Direct pleural involvement is less frequent [23]. Both CT and MR imaging normally show the presence of multiple (or solitary) nodules, or of broad-based plaque-like thickening, often accompanied by effusion. Sometimes, lymphoproliferative diseases produce extrapleural, in particular paravertebral, soft tissue thickening, which is not always easy to distinguish from pleural thickening (Fig. 7) [27, 28].

Secondary neoplastic disease: thymomas

Almost 30% of thymomas are locally aggressive or tend to recur after surgical excision [29]. Thymomas typically metastasise to the pleural cavity, whereas distant haematogenous dissemination is less frequent. The spread of thymomas to the pleural cavity may lead to the development of one or more mammillated or nodular lesions without pleural effusion (Fig. 8a, b): this finding is interesting for the differential diagnosis of metastases from other epithelial tumours, in which effusion is typically present. In the advanced stage, pleural thickening may be so extensive and circumferential as to resemble the appearance of malignant pleural mesothelioma (Figs. 9, 10) [29–31].

The advent of modern CT imaging systems has made it possible to understand the anatomical pathways by which thymomas metastasise to extrathoracic sites. In 1985, Zer-

Patologia neoplastica secondaria: timomi

Circa il 30% dei timomi è localmente aggressivo o recidiva dopo exeresi chirurgica [29]. Di solito i timomi metastatizzano a livello del cavo pleurico mentre più rare sono le metastasi a distanza per via ematogena. La diffusione alla cavità pleurica da parte del timoma può provocare la comparsa di una o più lesioni con aspetto mammellonato o nodulare in assenza di versamento pleurico (Fig. 8): tale rilievo è interessante per la diagnosi differenziale nei confronti delle metastasi di altri tumori epiteliali ove il versamento è tipicamente presente. Nei casi avanzati l'ispessimento dei foglietti pleurici può risultare così esteso e con aspetto circonfenziale da risultare sovrapponibile a quello del mesotelioma pleurico maligno (Fig. 9 e 10) [29–31].

Inoltre, con l'avvento delle moderne tecniche TC, è stato possibile comprendere i tragitti anatomici che permettono ai timomi di dare metastasi anche in sede extratoracica. In particolare, Zerhouni et al. già nel 1985 [32], studiarono le vie di metastatizzazione intratoracica e trans-diaframmatica. Descrissero tre potenziali vie attraverso cui le cellule neoplastiche possono passare dal torace all'addome. La prima, prevede la disseminazione in retro peritoneo attraverso lo spazio retrocrurale. Inoltre esistono tre piccole interruzioni di continuo all'origine anteromediale del diaframma: una mediale e due parasagittali (forami del Morgagni) che permettono la comunicazione tra comparto toracico e addominale. Infine un timoma che invade la pleura, può valicare il diaframma per infiltrazione diretta, superando la fascia endotoracica e la fascia trasversale, mettendo in comunicazione diretta la parete toracica con quella addominale.

Approccio clinico conclusivo alla diagnosi definitiva nelle malattie neoplastiche diffuse della sierosa pleurica: esame citologico e toracosopia

Come è stato diffusamente riportato in precedenza, il riscontro clinico-radiografico di un versamento pleurico può essere espressione di una patologia di origine pleurica, polmonare o extrapolmonare [33]. Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la maggior parte dei versamenti pleurici è causata da una lesione neoplastica maligna, primitiva o secondaria, che si trova più spesso in stadio evolutivo avanzato ed è caratterizzata da una rapida compromissione della qualità di vita e da una prognosi severa, con sopravvivenza mediana inferiore a 12 mesi.

Qualora raccolta anamnestica, esame clinico e indagini radiografiche non consentano di avanzare con elevata probabilità l'ipotesi di versamento pleurico di tipo trasudatizio (più spesso secondario a insufficienza ventricolare sinistra, cirrosi epatica, ipoalbuminemia e dialisi peritoneale), il passo diagnostico successivo è costituito dall'esame chimi-

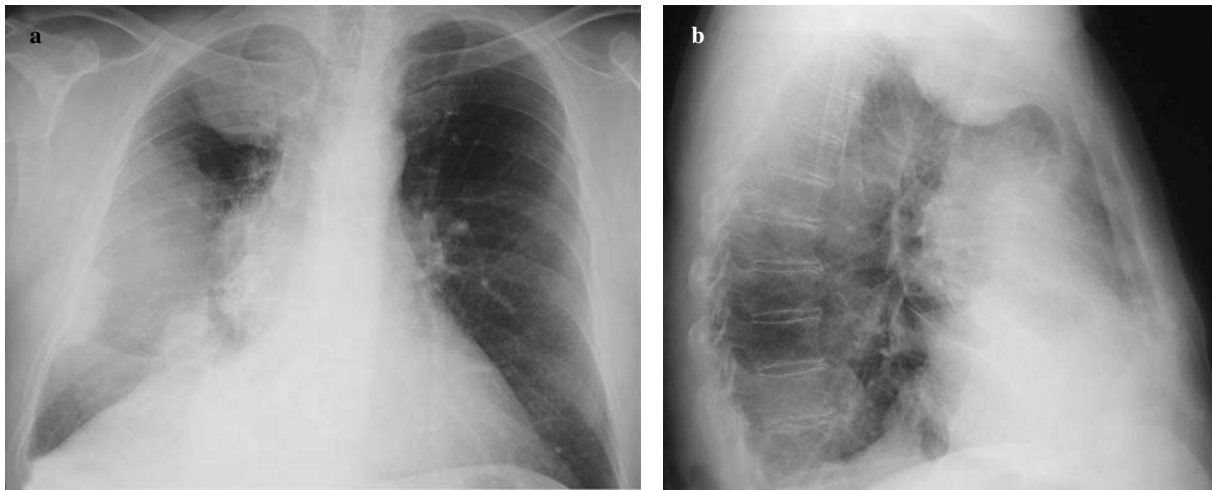


Fig. 8a,b Thymoma with extensive right hemithoracic colonisation in a 60-year-old man. Posteroanterior radiogram (a). Laterolateral radiogram (b). Note the pleural thickenings in the right hemithorax.

Fig. 8a,b Timoma con colonizzazione pleurica dell'emitorace destro in uomo di 60 anni. a Radiogramma postero-anteriore e b latero-laterale evidenziano grossolane mammellonature pleuriche a livello dell'emitorace destro.



Fig. 9 Thymoma recurrence. Contrast-enhanced CT at the level of the aortic arch showing extensive pleural localisations in the right hemithorax and chest wall infiltration in a 49-year-old woman.

Fig. 9 Recidiva di timoma: TC con mezzo di contrasto a livello dell'arco aortico. Estese localizzazioni pleuriche (freccie) dell'emitorace destro in associazione ad infiltrazione della parete toracica in donna di 49 anni.



Fig. 10 Thymoma with left lateral pleural colonisations without effusion in a 52-year-old man. Contrast-enhanced CT demonstrates diffuse, moderately enhancing pleural thickenings with small hypodense round areas.

Fig. 10 Timoma con colonizzazioni pleuriche del recesso costo-frenico laterale sinistro non associate a versamento in uomo di 52 anni. L'esame TC con mezzo di contrasto dimostra un ispessimento pleurico diffuso con discreto enhancement contenente alcune piccole areole tondeggianti ipodense.

houni et al. [32] analysed the pathways of intrathoracic and transdiaphragmatic metastatic spread. The authors described three potential routes through which neoplastic cells may pass from the chest to the abdomen: The first is dissemination into the retroperitoneum through the retrocrural space.

co-fisico, batteriologico e citologico del liquido di toracentesi. L'esame citologico del liquido di toracentesi pone diagnosi di neoplasia pleurica primitiva o secondaria in circa il 60% dei casi [33]. Nei casi rimasti privi di diagnosi o quando non sia stato possibile distinguere fra mesotelioma

Secondly, there are three small openings on the anteromedial portion of the diaphragm – one medial and two parasagittal (foramina of Morgagni) – which connect the thoracic and the abdominal compartments. Lastly, pleural thymomas may cross the diaphragm through direct infiltration by penetrating the endothoracic and transverse fascia and creating a direct communication between the chest and abdominal walls.

Conclusive clinical approach to the final diagnosis in diffuse neoplastic pleural diseases: cytology and thoracoscopy

As widely reported by other authors, clinical and radiographic finding of pleural effusion may reflect pleural, pulmonary or extrapulmonary disease [33]. In patients older than 60 years, most pleural effusions are caused by a primary or secondary malignancy, which is often at an advanced stage and characterised by rapid decline in quality of life and a poor prognosis, with a median survival <12 months.

When patient history, clinical examination and radiographic findings do not support a likely hypothesis of transudative pleural effusion (often secondary to left ventricular dysfunction, liver cirrhosis, hypoalbuminaemia and peritoneal dialysis), the next diagnostic step is thoracentesis with chemical, bacteriological and cytological analysis of the fluid. Cytological analysis of the thoracentesis fluid provides a diagnosis of primary or secondary pleural malignancy in about 60% of cases [33]. When no diagnosis is reached or when it is not possible to differentiate between malignant pleural mesothelioma and metastatic involvement, transparietal CT- or US-guided core needle biopsy significantly increases the diagnostic yield of cytological analysis of the thoracentesis fluid [34, 35].

Recently, in consideration of the medicolegal and insurance implications of a diagnosis of malignant pleural mesothelioma, early thoracoscopy or videothoracoscopy has increasingly been used for the diagnosis. Thoracoscopy is a minimally invasive technique with a diagnostic yield of almost 100% in that it allows exploration of the entire pleural surface and enables targeted biopsies, providing sufficient material for histological examination and immunohistochemical analysis, if needed. In addition, talc pleurodesis can be performed during thoracoscopy to prevent effusion recurrence [33]. Finally, in patients with malignant pleural mesothelioma, thoracoscopy provides information useful for disease staging (Fig. 11) [36]. In the absence of effusion, when the pleural cavity is obliterated by neoplastic growth, thoracoscopy is impracticable, and open pleural biopsy must be performed through a small thoracotomy.

Acknowledgements We thank Professor Mario Maffessanti for his valuable help in drafting this paper.

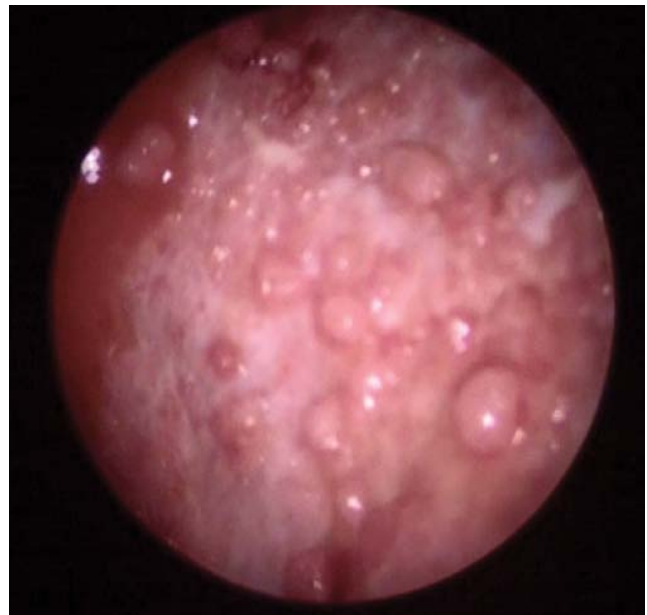


Fig. 11 Video-assisted thoracoscopy demonstrating pleural thickenings typical of malignant mesothelioma.

Fig. 11 Immagine ottenuta con toracosopia video-assistita che dimostra multiple ed eterogenee mammellonature pleuriche in quadro di mesotelioma maligno.

pleurico maligno e coinvolgimento metastatico della pleura, l'agobiopsia transparietale, eseguita con ago tranciante sotto controllo TC o ecografico consente di incrementare significativamente la resa diagnostica dell'esame citologico del liquido di toracentesi [34, 35].

In tempi recenti, anche in considerazione delle conseguenze medico-legali e assicurative derivanti dalla diagnosi di mesotelioma pleurico maligno, si è fatto sempre più frequente l'impiego precoce della toracosopia (o videotoracosopia) diagnostica. La toracosopia è una manovra scarsamente invasiva, caratterizzata da una resa diagnostica prossima al 100% in quanto consente di esplorare l'intera superficie pleurica e di eseguire biopsie mirate sotto il controllo della vista, e fornisce materiale adeguato per l'esame istologico e per eventuali indagini immunoistochimiche. In corso di toracosopia si può pure eseguire una pleurodesi con talco allo scopo di prevenire la recidiva del versamento [33]. Infine, nei pazienti che si rivelano portatori di mesotelioma pleurico maligno, la toracosopia è in grado di fornire informazioni utili ai fini della stadiazione della malattia (Fig. 11) [36]. In assenza di versamento, quando il cavo pleurico risulta oblitterato dalla crescita neoplastica, non è possibile eseguire la toracosopia e si fa quindi ricorso alla biopsia pleurica a cielo aperto, utilizzando una piccola toracotomia.

Ringraziamenti *Un ringraziamento particolare al prof. Mario Maffessanti per la sua preziosa collaborazione nella stesura del testo.*

Conflict of interest None**References/Bibliografia**

1. Jeong YJ, Kim S, Kwak SW et al (2008) Neoplastic and non-neoplastic conditions of serosal membrane origin: CT Findings. *Radiographics* 28:801–818
2. Antunes G, Neville E, Duffy J et al (2003) BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 58:ii29–ii38
3. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE (1988) Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 63:1234–1244
4. Rusch VW (2009) Diffuse malignant mesothelioma. In: Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, Feins RH (eds) *General thoracic surgery*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 847–859
5. Bortolotto P, Maffessanti M (2000) I processi espansivi della pleura. *Radiol Med* 99(Suppl 2):207–213
6. Maffessanti M, Tommasi M, Pellegrini P (1987) Computed tomography of free pleural effusions. *Eur J Radiol* 7:87–90
7. Leung AN, Muller NL, Miller RR (1990) CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 154:487–492
8. Feragalli B, Storto ML, Bonomo L (2003) Malignant pleural disease. *Radiol Med* 105:266–288
9. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB et al (2004) Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 24:105–119
10. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB et al (1999) Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 172:1039–1047
11. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR et al (1992) Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR Am J Roentgenol* 159:961–966
12. Zucali PA, Giaccone G (2006) Biology and management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 42:2706–2714
13. Giesel FL, Bischoff H, von Tengg-Koblick H et al (2006) Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest* 129:1570–1576
14. Fiore D, Baggio V, Sotti G et al (2006) Imaging before and after multimodal treatment for malignant pleural mesothelioma. *Radiol Med* 111:355–364
15. Flores MR, Akhurst T, Gonen M et al (2003) Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126:11–16
16. Mathis G, Blank W (2008) The chest wall. In: Mathis Gebhard (ed) *Chest Sonography*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp 11–22
17. Gorg C, Bert T, Gorg K, Heinzl-Gutenbrunner M (2005) Colour Doppler ultrasound mapping of chest wall lesions. *Br J Radiol* 78:303–307
18. Saito T, Kobayashi H, Kitamura S (1988) Ultrasonographic approach to diagnosing chest wall tumors. *Chest* 94:1271–1275
19. Bollinger CT, Herth FJ, Mayo PH et al (2009) Clinical chest ultrasound: from ICU to the bronchoscopy suite. *Prog Respir Res Basel Karger* 37:22–33
20. Bandi V, Lunn W, Ernst A et al (2008) Ultrasound versus CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest* 133:881–886
22. Popić Ramac J, Hebrang A, Ivanović-Herceg Z et al (2010) The possibilities and limitations of direct digital radiograph, ultrasound and computed tomography in diagnosing malignant pleural mesothelioma. *Coll Antropol* 34:1263–1271
21. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV (2009) Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 64:139–143
23. Sahn SA (2009) Malignant pleural effusions. In: Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, Feins RH (eds) *General thoracic surgery*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 875–833
24. Naidich DP, Webb WR, Muller NL et al (1998) Pleura, chest wall and diaphragm. In: Srichai MB, Naidich DP, Webb WR (eds) *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 657–754
25. Falaschi F, Battolla L, Mascalchi M et al (1996) Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 166:963–968
26. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM et al (2002) Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 122:1918–1924
27. Bonomo L, Feragalli B, Sacco R et al (2000) Malignant pleural disease. *Eur J Radiol* 34:98–118
28. Aquino SL, Chen MYM, Kuo WT, Chilles C (1999) The CT appearance of pleural and extrapleural disease in lymphoma. *Clin Radiol* 54:647–650
29. Webb WR (2006) Mediastino: masse mediastiniche. In: Webb WR, Higgins CB (eds) *Imaging del torace*. Verduci Editore, Roma, pp 214–217
30. Maher MM, Shepard JO (2005) Imaging of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 17:12–19
31. Rosado-de-Christenson ML, Strollo DC, Marom EM (2008) Imaging of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 22:409–431
33. Maskell NA, Butland RJA (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 58:ii8–ii17
32. Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA, Siegelman SS (1985) Transdiaphragmatic extension on invasive thymoma. *AJR* 144(1):31–35
34. Adams RF, Gleeson FV (2001) Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 219:510–514
35. Benamore RE, Scott K, Richards CJ et al (2006) Image-guided pleural biopsy: diagnostic yield and complications. *Clin Radiol* 61:700–705
36. Rusch VW (1995) The International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 108:1122–1128