

REVISIONE BIBLIOGRAFICA

La diagnosi del mesotelioma pleurico maligno: aggiornamenti e quesiti aperti

INTRODUZIONE

Le patologie della pleura sono ai primi posti tra le problematiche sanitarie in crescita a livello mondiale, colpiscono circa un milione di persone all'anno e sono spesso correlate a una prognosi infausta. Tra queste malattie della pleura, il mesotelioma pleurico maligno (MPM), una malattia neoplastica dovuta principalmente all'esposizione all'amianto, rimane ancora una sfida diagnostica. La diagnosi tempestiva è indispensabile per definire l'approccio terapeutico più adatto al paziente, ma la scelta delle modalità diagnostiche dipende dall'esperienza dell'operatore e dalle strutture locali, oltre che dalla resa di ciascuna procedura diagnostica. Poiché l'analisi della citologia del liquido pleurico non è sufficiente a diagnosticare il MPM, le caratteristiche istopatologiche e morfologiche ottenute tramite biopsie di tessuto sono fondamentali. Inoltre, la qualità dei campioni biotici è cruciale e spesso richiede competenze altamente qualificate.

Poiché è essenziale un'adeguata biopsia del tessuto, la toracosopia medica o video-assistita (MT o VATS) è ritenuta l'approccio più adatto. La MT è infatti il gold standard diagnostico per le patologie pleuriche maligne. Inoltre, questo approccio medico-chirurgico può consentire procedure diagnostiche e terapeutiche: offre la possibilità di biopsie video-assistite, consente il drenaggio di elevati volumi di liquido pleurico e la somministrazione di talco calibrato sterile per effettuare la pleurodesi, permette il posizionamento di cateteri pleurici e potrebbe in un prossimo futuro essere l'approccio adatto per una potenziale terapia intrapleurica.

In questo contesto, i percorsi diagnostici dedicati rimangono una necessità cruciale, soprattutto per diagnosticare rapidamente e correttamente la PM.

Infine, la valutazione multidisciplinare dovrebbe essere sempre attuata al fine di indirizzare il paziente verso il miglior percorso diagnostico e terapeutico personalizzato. Attualmente, la diagnosi di MPM rimane un problema irrisolto nonostante le riunioni del team multidisciplinare (MDT), soprattutto a causa della mancanza di un work-up diagnostico standardizzato. Questa revisione mira a fornire una panoramica delle procedure diagnostiche al fine di proporre una strategia chiara.

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

La pleura è una superficie sierosa ed è la localizzazione più frequente del mesotelioma, anche se possono essere colpiti il pericardio, il peritoneo e la tunica vaginale [6].

Il mesotelioma pleurico è fortemente legato all'esposizione all'amianto e la malattia è più comune negli uomini, di solito a causa dell'esposizione professionale. Tuttavia, si registra una tendenza all'aumento tra le donne, mentre l'amianto è meno frequentemente causa di malattia, come recentemente riportato [7,8]. Pertanto, nonostante la messa al bando dell'amianto nei Paesi occidentali, il MPM rimane ancora una sfida terapeutica nonostante i progressi nell'ambito della ricerca.

La patogenesi molecolare della PM è multifattoriale, guidata da meccanismi più o meno legati all'amianto [9]. Le fibre di amianto sono silicati minerali idratati suddivisi in due gruppi: serpentino (fibre ricce, amianto "bianco") e anfibolo (amosite e crocidolite, fibre aghiformi, amianto "marrone" e "blu", rispettivamente). Tutti i tipi di fibre sono cancerogeni, ma la crocidolite sembra essere l'agente causale più aggressivo, secondo l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) [10], ma il rischio di sviluppare il PM è anche legato alla durata e alla pesantezza dell'esposizione, nonostante i recenti risultati degli studi sugli animali [11,12,13,14]. Dopo l'inalazione e la migrazione nella pleura, le fibre creano un ambiente pro-infiammatorio e inducono danni ossidativi e meccanici alle cellule e danni al DNA attraverso i macrofagi e le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS/RNS) [15].

Il MPM non correlato all'amianto può essere causato da fibre minerali non di amianto e agenti non minerali. L'erionite e la fluoroedenite, fibre minerali con proprietà quasi simili a quelle dell'amianto, hanno dimostrato di essere cancerogene in caso di esposizione ambientale [16,17]. Per quanto riguarda le fonti non minerali, le radiazioni sono state collegate allo sviluppo di MPM sia in seguito a esposizione terapeutica, che in questo caso si verifica solitamente in tessuti irradiati, sia in seguito a esposizione professionale [18].

L'associazione tra MPM e Simian Virus 40 (SV40) nell'uomo è oggetto di dibattito. SV40 è un poliomavirus con potenziale oncogeno che può indurre una trasformazione delle cellule mesenchimali in vitro e l'insorgenza della MPM negli animali da esperimento. Gli anticorpi SV40 e l'espressione del Tag nei campioni di siero dei pazienti affetti da PM sono risultati significativamente più alti rispetto ai pazienti sani, indicando un'associazione. Questo, tuttavia, non rappresenta una prova che SV40 sia responsabile dell'insorgenza del tumore [19]. SV40 può funzionare come agente esogeno che aumenta il livello basale di mutazioni spontanee e abbassa la soglia per lo sviluppo del tumore [20]. Recenti studi che miravano a un'associazione tra PM e SV40 nell'area contaminata da

crocidolite hanno suggerito che l'insorgenza del PM non era correlata all'infezione da SV40 e che l'esposizione alla crocidolite era la causa principale [21,22].

Oltre alle esposizioni ambientali, nonostante la bassa frequenza di mutazioni che alterano le proteine [23] e che limitano il potenziale di una terapia molecolare mirata, il profilo genetico del MPM ha mostrato mutazioni comuni di delezione o perdita di geni e alterazioni germinali in CDKN2A, BRCA1, BRCA2 e XPC che si sono rivelate collegate allo sviluppo della malattia [24,25]. Tra queste mutazioni, le alterazioni somatiche o ereditarie del gene soppressore tumorale BRCA1-associato alla proteina 1 (BAP1), che produce enzimi deubiquitinasasi che controllano l'apoptosi, l'avanzamento cellulare, l'inibizione della crescita, il rimodellamento della cromatina e la risposta di riparazione del DNA, svolgono un ruolo importante nello sviluppo del MPM [26]. Secondo studi recenti, la deplezione di BAP1 è un forte indicatore predittivo di cancro nella differenziazione del mesotelioma e predice una migliore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chemioterapia [9,27,28].

PRESENTAZIONE

Sintomi

I sintomi variano a seconda del tipo di mesotelioma maligno.

Il mesotelioma pleurico è la forma più frequente e la sintomatologia dipende principalmente dalla presenza di versamenti pleurici. In particolare, i pazienti affetti da PM con versamento pleurico possono manifestare tosse, dispnea e dolore toracico. Il dolore toracico può insorgere anche in assenza di versamenti, a causa dell'invasione della parete toracica. Quando la malattia è più avanzata, possono verificarsi anche alterazioni dovute alla compressione di organi mediastinici, come le vie aeree, il tratto digestivo o i grossi vasi. Di conseguenza, possono manifestarsi sintomi come difficoltà di deglutizione, disfagia, disfonia, edema del collo e del viso.

Oltre a questa sintomatologia specifica legata alle alterazioni anatomiche causate dal versamento pleurico, spesso associato a un ispessimento pleurico patologico, il paziente può lamentare sintomi non patognomonicamente e aspecifici come uno stato generale di malessere, un peggioramento dell'astenia, debolezza muscolare e perdita di peso.

I sintomi del mesotelioma peritoneale sono spesso aspecifici e comprendono perdita di peso, cachessia, malessere e astenia. I sintomi più specifici legati alle alterazioni anatomiche addominali dovute all'ascite sono invece caratterizzati da dolore addominale, nausea e vomito e febbre. In questi casi possono verificarsi ostruzione intestinale, anomalie della coagulazione del sangue, anemia e febbre.

Caratteristiche Radiologiche

Il primo approccio radiologico per il MPM è solitamente la radiografia del torace. A causa della maggiore superficie pleurica dell'emitorace destro, le fibre di amianto hanno una maggiore predilezione per la superficie pleurica destra e la malattia del lato destro è abituale (rapporto 1,6 a 1) [29]. Come spiegato in precedenza, un versamento pleurico unilaterale è un reperto comune (i tumori maligni della pleura sono associati a versamenti pleurici fino al 94% dei casi) e possono essere riscontrate anche masse [30]. Il passo successivo è l'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) con contrasto venoso. Il picco di contrasto nel MPM si verifica dopo quattro minuti e mezzo, quindi è necessaria un'acquisizione ritardata delle immagini in fase venosa. I criteri di Leung, descritti per la prima volta nel 1994, hanno resistito alla prova del tempo: l'ispessimento pleurico circonferenziale, l'ispessimento pleurico nodulare, l'ispessimento pleurico parietale superiore a 1 centimetro e l'interessamento pleurico mediastinico hanno rispettivamente una specificità del 94%, 94%, 88% e 100% e una sensibilità del 51%, 36%, 56% e 41% [31].

Tuttavia, circa il 40% delle scansioni TC può essere refertato come benigno nonostante una diagnosi maligna sottostante, e quasi il 50% dei pazienti con PM può avere un referto TC benigno senza la refertazione di una radiologia toracica specializzata [32]. La percentuale è ancora più bassa con l'angiografia polmonare TC (27%). Con la refertazione specialistica, la sensibilità e la specificità riportate possono essere molto più elevate [33].

Al momento dell'intervento sul liquido pleurico (di cui si parlerà più avanti), l'ecografia è attualmente obbligatoria. Le caratteristiche ecografiche del MPM sono simili a quelle di qualsiasi malattia maligna: l'ispessimento pleurico nodulare di oltre 1 centimetro e la modularità diaframmatica hanno un'elevata specificità (95-100%) ma una scarsa sensibilità (40%) [34].

Sono state studiate altre modalità di imaging. La tomografia a emissione di positroni (PET) può aiutare a valutare la malattia a distanza, ma il MPM ha un'attività metabolica relativamente bassa. Pertanto, i pazienti con malattia in fase iniziale potrebbero avere una scansione PET falsamente negativa e i pazienti con precedente pleurodesi o condizioni infiammatorie simultanee come l'artrite reumatoide possono avere scansioni falsamente positive [35,36]. Una precedente meta-analisi ha concluso che la PET CT non dovrebbe essere raccomandata per distinguere tra effusioni maligne e benigne [37]. Il valore della PET CT nell'ottenimento di biopsie sarà discusso in seguito.

La risonanza magnetica (RM) si è dimostrata promettente negli studi clinici. La RM è molto valida per la caratterizzazione dei tessuti molli ed è migliore della TC per la valutazione dell'invasione della parete toracica e del diaframma. Tuttavia, il suo uso non è diffuso a causa dei costi associati e delle

implicazioni per la fornitura di servizi. La sensibilità della RM può raggiungere il 92% in pazienti selezionati [38].

DIAGNOSI

Valutazione diagnostica - Indagine sull'effusione pleurica e biopsie tissutali

Come spiegato in precedenza, la grande maggioranza dei tumori maligni della pleura si presenta con un versamento pleurico.

Con l'ecografia toracica è possibile identificare il versamento pleurico e prelevare un campione (un prelievo pleurico) se è sicuro farlo. Se necessario, è possibile rimuovere contemporaneamente fino a un litro di liquido per alleviare la dispnea (aspirazione terapeutica).

L'analisi del liquido pleurico deve quindi determinare se si tratta di un essudato o di un transudato secondo i criteri di Light (il liquido pleurico è considerato un essudato se il rapporto proteine del liquido pleurico/proteine del liquido sierico è $> 0,5$, il rapporto lattato deidrogenasi del liquido pleurico (LDH)/lattato deidrogenasi del liquido sierico $> 0,6$, o l'LDH del liquido pleurico $> 2/3$ del limite superiore dell'LDH sierico normale). I tumori maligni sono spesso associati a versamenti essudativi, anche se fino al 10% dei versamenti transudativi può essere maligno.

Oltre all'analisi biochimica, è importante la valutazione citologica del liquido. Come per ogni test, è importante la probabilità pre-test. Ricerche precedenti hanno dimostrato che la citologia è utile in meno del 6% dei casi di PM, ma la sensibilità può raggiungere il 95% nei pazienti con cancro ovarico o mammario [39].

Pertanto, molti centri raccomandano un approccio bioptico diretto nei pazienti con un elevato sospetto clinico di mesotelioma, come suggerito dalle linee guida aggiornate della British Thoracic Society 2023 sulla malattia pleurica [40]. La citologia del liquido pleurico non è in grado di determinare l'estensione dell'invasione tumorale, sebbene sia a favore di un coinvolgimento viscerale della pleura [41,42].

Esistono tre modi per ottenere una biopsia: ecoguidata, TC o toracosopia in anestesia locale (LAT). Per ottenere un profilo molecolare efficace, è necessario un tessuto sotto forma di biopsia pleurica. Sundaralingam et al. hanno dimostrato che la resa più alta per l'analisi dei marcatori molecolari è stata ottenuta con procedure LAT (95%). Le biopsie guidate da TC e da ultrasuoni hanno avuto una resa dell'86% e del 77%, rispettivamente ($p = 0,004$) [43]. La LAT è l'opzione preferita per la diagnosi di MPM, con rendimenti diagnostici spesso indicati come superiori al 95% e tassi di complicanze molto bassi. Offre un'opzione terapeutica (tutto il liquido pleurico associato può essere drenato per alleviare

i sintomi), diagnostica (le aree di malignità pleurica possono essere biopsiate sotto visione diretta) e preventiva (pleurodesi con talco tramite poudrage con o senza inserimento di un catetere pleurico indwelling). Le varie tecniche relative alla procedura LAT esulano dallo scopo di questo articolo, ma sono ben descritte altrove [44]. Tuttavia, i pazienti devono essere adeguatamente idonei a sottoporsi alla LAT e, se la LAT non è fattibile ed è presente un evidente bersaglio radiologico, come ad esempio noduli parietali facilmente visibili, è possibile eseguire biopsie guidate da immagini. Mentre le biopsie guidate dalla TC sono di esclusiva competenza dei radiologi, le biopsie ecografiche sono sempre più spesso eseguite dai medici respiratori con buoni risultati [45,46].

La PET-CT è stata utilizzata in precedenza per individuare il tessuto pleurico che risulta metabolicamente attivo, nonostante le limitazioni sopra menzionate [47]. Il recente studio TARGET ha dimostrato che la PET-CT non è utile per guidare nuove biopsie pleuriche in quei pazienti che sono stati sottoposti a una precedente biopsia non diagnostica, quindi sembra che la PET non abbia un ruolo importante nella diagnostica del mesotelioma [48]. È raccomandata solo nei pazienti per chiarire i segni di malattia a distanza [30].

Marcatori molecolari e genetici

Il panorama molecolare del MPM è caratterizzato da un'eterogeneità nell'inattivazione dei soppressori tumorali e dall'attivazione di bersagli specifici che potrebbero rappresentare un obiettivo per nuove terapie personalizzate.

I potenziali bersagli molecolari del MPM riflettono alterazioni che coinvolgono geni che svolgono un ruolo nella regolazione del ciclo cellulare.

Tra questi, la delezione omozigote di 9p21 può essere rilevata nella MPM nel 50-75% dei casi [49], e questa alterazione genetica può coinvolgere l'inibitore 2A della chinasi dipendente dalla ciclina (CDKN2A) e la metiltioadenosina fosforilasi (MTAP).

Altri marcatori molecolari sono rappresentati dai geni che codificano per le tirosin-chinasi recettoriali. Tra questi, il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), noto per essere coinvolto nella proliferazione e nella regolazione della crescita cellulare e nel processo di angiogenesi, è spesso sovraespresso nel PM (circa 40-90%) [50,51]. Per questo motivo, molti studi sono stati rivolti all'applicazione degli inibitori dell'EGFR nel MPM, ma non sono riusciti a dimostrare un beneficio clinico significativo [52,53,54,55]. Le ragioni della scarsa efficacia di questi farmaci sono probabilmente molteplici. Infatti, nonostante la sovraespressione, le mutazioni o l'amplificazione di EGFR sono molto rare nel PM. Inoltre, possono esserci alterazioni genetiche e molecolari concomitanti che attivano meccanismi di resistenza [56].

Un'altra famiglia di tirosin-chinasi recettoriali, solitamente espressa nei tumori solidi e tra questi nel PM, è rappresentata dai recettori TAM (Tyro3, Axl e Mer) [57]. È dimostrato che le proteine della famiglia TAM svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione del tumore, nelle metastasi e nell'alterazione del microambiente, spesso con conseguente resistenza ai farmaci [58,59]. Altre alterazioni genetiche potrebbero rappresentare un bersaglio per la PM, come le modificazioni dei geni coinvolti nella via di segnalazione di Hippo [60,61,62]. In particolare, il gene soppressore del tumore della neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è frequentemente rilevato nella PM come somaticamente mutato [63]. Nella PM, è possibile trovare alterazioni in questo gene in circa il 50%, come mutazioni non-senso o missenso, riarrangiamenti genici e delezioni con perdita di eterozigosi che comportano una perdita di funzione bi-allelica [64].

Il gene NF2 codifica la proteina Merlin, che svolge un ruolo cruciale nella proliferazione e nella sopravvivenza cellulare, nelle vie di segnalazione cellulare e nel bilanciamento tra oncosoppressori e oncogeni [65,66,67,68]. I componenti della via Hippo hanno un'attività soppressiva del tumore e sono rappresentati da LATS1/2 (large tumour suppressor kinase 1/2), MST1/2 (mammalian STE20-like protein kinase, (SAV1) Salvador homolog 1, e (MOB1) kinase activator 1A/BPM ha dimostrato di essere correlato alla disregolazione della via Hippo, coinvolgendo le oncoproteine YAP/TAZ e i soppressori tumorali LATS1/2, attraverso l'attivazione di meccanismi specifici: iniziazione, progressione, metastasi e resistenza ai farmaci [60]. L'attivazione di YAP e TAZ porta alla regolazione di geni utili per la trascrizione, come TEAD1-4 [61,62].

In stretta associazione con i processi Hippo-dipendenti, la via PI3K è spesso attivata nel MPM ed è stata dimostrata la sua partecipazione alla sopravvivenza e alla proliferazione delle cellule tumorali [69]. Il MPM può anche essere caratterizzato da alterazioni molecolari e genetiche che coinvolgono enzimi che hanno a che fare con il metabolismo cellulare. Tra questi, ASS1 (argininosuccinato sintetasi1) è un enzima precursore di diverse molecole coinvolte nella tumorigenesi ed è spesso (in circa il 45-65%) downregolato nel PM non epitelioide [70,71]. Un altro enzima coinvolto nel metabolismo è la glutammina, un substrato utilizzato nell'omeostasi redox, nel ciclo di Krebs e nella sintesi degli acidi nucleici. La via YAP1/TEAD influenza la segnalazione della glutammina [72]. Tra i bersagli di superficie, la mesotelina è uno degli antigeni associati al cancro più studiati, sovraespresso sulla membrana delle cellule PM, che sembra avere un ruolo nello sviluppo del tumore, nelle metastasi e nella resistenza ai farmaci [73,74,75,76,77,78,79,80,81,82]. La forma solubile della mesotelina deriva dal rilascio della membrana cellulare promosso dalle proteasi [83]. Le cellule mesoteliali sane della pleura, del pericardio e del peritoneo esprimono scarsamente la mesotelina; ciò sottolinea come questa molecola possa essere considerata un biomarcatore ideale per progettare una terapia mirata [84,85]. Per quanto riguarda i possibili bersagli di superficie per i pazienti affetti da

PM, un altro antigene ideale per trattamenti mirati è la glicoproteina oncofetale 5T4, data la sua elevata espressione nelle linee cellulari di mesotelioma [86]. Il PM può anche essere caratterizzato da mutazioni germinali e acquisite in geni coinvolti nella risposta al danno al DNA. Infatti, i geni coinvolti nelle vie di riparazione del DNA si trovano frequentemente nel PM. Tra questi geni, BRCA1-BAP1 (breast cancer gene 1-associated protein 1) è il più comune nel PM (circa il 60%) [81,87,88]. EZH2 (enhancer zeste homolog 2) è un enzima oncogeno che regola l'espressione genica della carcinogenesi ed è necessario per la differenziazione del mesotelio polmonare [89,90]. Inoltre, diversi studi suggeriscono che un sistema di riparazione del DNA alterato influenza la patogenesi del PM lasciando alterazioni genomiche non corrette [91]. Dato il ruolo di BRCA1 nella PM e il coinvolgimento di BAP1 e BRCA1 nella risposta al danno al DNA, queste alterazioni genetiche potrebbero essere utilizzate come biomarcatori, utilizzando, ad esempio, inibitori di PARP (PARPi) [92].

La caratterizzazione esaustiva dei fenotipi della PM e i meccanismi patogenetici che ne determinano lo sviluppo e l'evoluzione rimangono poco chiari. Le recenti analisi multi-omiche mirano all'individuazione di marcatori ideali basati su alterazioni genetiche e molecolari. L'integrazione di analisi anatomopatologiche in associazione alla definizione di caratteristiche biomolecolari e genetiche può fornire un quadro più preciso della malattia e nuovi approcci terapeutici [93].

Nuovi potenziali test per la diagnosi (Breath Test...)

Sono stati studiati (o sono in corso di studio in studi sul mesotelioma su larga scala come ASSESS-Meso e Meso-Origins) diversi marcatori di PM. Innanzitutto, i livelli di mesotelina pleurica e sierica (o Soluble Mesothelin Related Peptides [SMRP]). Studi precedenti hanno dimostrato che oltre l'80% delle cellule del PM può esprimere la mesotelina, ma la sensibilità e la specificità complessive dei livelli sierici di mesotelina sono rispettivamente di 0,61 e 0,8 [94]. Le SMRP sono state studiate nello studio SWAMP e un calo delle SMRP tra il basale e le 8 settimane successive alla chemioterapia suggerirebbe una stabilità del carico di malattia, almeno sulla base dell'imaging contemporaneo. Livelli più bassi di SMRP al termine del trattamento sono inoltre associati a una migliore sopravvivenza [95]. Ulteriori studi prospettici che esaminano le SMRP, come un sotto-studio di ASSESS-meso, sono attualmente in fase di completamento e saranno presto riportati. È stata studiata anche la mesotelina del liquido pleurico, che viene secreta direttamente dalle cellule mesoteliali nel liquido pleurico [96,97]. I livelli di mesotelina pleurica sono aumentati, come dimostrato da Pass ma finora non è stato dimostrato che siano un marcatore affidabile della malattia. Altri marcatori come la fibulina-3, l'osteopontina, il fattore di potenziamento dei megacariociti (MPF) e l'acido ialuronico

(HA) sono stati studiati, ma mai in modo prospettico e nessuno è raccomandato per l'uso di routine [98].

Da molti anni esiste un interesse per i composti organici volatili (VoC) provenienti dal respiro espirato. In passato è stato dimostrato che i VoC sono in grado di discriminare tra pazienti con PM e pazienti con elevata esposizione all'amianto, nonché pazienti con malattia polmonare benigna da amianto [99]. Raffinamenti più recenti del processo hanno suggerito che alcuni VoC potrebbero avere sensibilità e specificità del 100%, ma sono stati studiati solo 7 pazienti con PM [100]. È necessaria una validazione su larga scala di questi breath test in aree ad alta e bassa prevalenza.

Biopsia liquida

Nel panorama oncologico, la biopsia liquida è sempre più applicata per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio, la diagnosi, il monitoraggio del trattamento, la progressione della malattia e la prognosi. Tuttavia, le innovazioni raggiunte in questo campo non sono state tradotte nella pratica clinica dei pazienti con PM e dei promettenti marcatori non invasivi [101,102,103]. In questo contesto, sono stati analizzati diversi marcatori e sono stati compiuti sforzi di ricerca per identificare un biomarcatore ideale, non invasivo ed efficace per seguire i pazienti con MP.

Tra questi, diversi studi si sono concentrati sulla loro possibile applicabilità nella pratica clinica: proteine come la mesotelina [104,105,106,107,108,109,110], l'osteopontina [105,111,112], la fibulina-3 (FBLN3) [109,110,113], l'High-mobility group box 1 (HMGB1) [114,115,116], CD138 [117], fattori angiogenici [118,119], microRNA [120,121], DNA tumorale circolante (ctDNA) [122,123,124], cellule tumorali circolanti (CTC) [125,126], esosomi [127].

Tuttavia, sebbene esistano molti biomarcatori candidati, solo la mesotelina ha ricevuto l'approvazione della Federal Drug Agency, sebbene abbia una bassa sensibilità diagnostica. L'OPN è un indicatore della durata dell'esposizione all'amianto e ha un potenziale ruolo prognostico, ma manca di specificità per il MPM.

Sono stati applicati anche approcci proteomici per definire firme prognostiche predittive, ma questi risultati sono ancora in fase di ricerca [128,129,130]. L'analisi delle caratteristiche epigenetiche potrebbe anche portare ad approcci innovativi per la patologia della PM. Tuttavia, questi risultati richiedono ulteriore validazione e conferma su campioni di grandi dimensioni [131].

Ad oggi, nonostante le prospettive interessanti, l'uso dei biomarcatori circolanti e delle biopsie liquide nella pratica attuale per la gestione dei mesoteliomi pleurici non è chiaramente definito [132,133].

Intelligenza artificiale

L'intelligenza artificiale (AI) è stata studiata per la diagnosi di diverse condizioni patologiche. In effetti, l'applicazione dell'IA ai pazienti affetti da MPM potrebbe avere un grande potenziale nel facilitare la diagnosi [134]. In questo contesto, i ricercatori hanno analizzato le variabili cliniche, radiologiche e biologiche dei pazienti affetti da MPM per proporre metodi diagnostici innovativi utilizzando tecniche di intelligenza artificiale.

Latif et colleghi hanno utilizzato database di pazienti affetti da MPM per estrarre i sintomi correlati alla MPM e identificare i fattori di rischio di questa neoplasia il più precocemente possibile. Gli autori di questa ricerca ritengono che l'intelligenza artificiale e l'analisi dei dati dei pazienti affetti da MPM potrebbero essere utili non solo per la diagnosi precoce, ma anche per la gestione delle comorbidità dei pazienti affetti da questa malattia [135]. Altre ricerche sono state sviluppate per definire il miglior sistema possibile per l'identificazione precoce degli individui a rischio di sviluppare la MPM e dei pazienti con una prognosi peggiore. In questo campo, sono stati applicati algoritmi basati sull'intelligenza artificiale per sviluppare modelli sperimentali che definiscono fattori di rischio e prognostici specifici per questa malattia [136]. Allo stesso modo, alcuni scienziati hanno approfondito lo studio delle variabili di rischio della MPM includendo nelle analisi le caratteristiche sia dei pazienti che dei soggetti sani, al fine di disporre di database più ampi [137].

Per individuare precocemente i pazienti affetti da MPM sono stati applicati anche diversi algoritmi di apprendimento automatico. Le tecniche utilizzate in questa ricerca sono state il ricampionamento, il campionamento sintetico adattivo (ADASYN) e la tecnica di sovra-campionamento sintetico minoritario (SMOTE) [138].

È stato inoltre ideato un metodo utile per prevedere la sopravvivenza dei pazienti affetti da MPM a partire da immagini specifiche: la MesoNet [139].

La capacità di identificare precocemente gli individui a rischio di sviluppare il cancro è una delle frontiere più importanti della medicina. Pertanto, le tecnologie artificiali possono contribuire allo sviluppo di modelli di IA per la diagnosi precoce, il monitoraggio del trattamento e la definizione della prognosi.

In particolare, l'IA potrebbe offrire un metodo rapido, efficace e non invasivo per la diagnosi dei pazienti con MPM. Tuttavia, la tecnologia artificiale non è ancora applicabile nella pratica clinica a causa di alcune limitazioni e carenze, nonché della complessità del settore sanitario. L'ottimizzazione dei processi di apprendimento e il miglioramento della classificazione dei dati porteranno a miglioramenti nel campo dell'IA applicata alla medicina, a complemento degli attuali metodi diagnostici.

STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Stadiazione

L'ottava revisione del TNM, effettuata dagli esperti del progetto di stadiazione del mesotelioma della IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), è stata ottenuta attraverso l'analisi di enormi quantità di dati di pazienti affetti da MPM (>3500) [140,141,142]. Lo stadio della malattia è di fondamentale importanza per definire il percorso terapeutico più appropriato per il paziente. In particolare, può indirizzare verso interventi terapeutici mirati a prolungare la sopravvivenza e a migliorare gli esiti piuttosto che verso le sole terapie palliative.

Tra le tecniche di stadiazione non invasive, la TC rappresenta il primo approccio sia per la definizione di un trattamento anticlastico attivo per i pazienti che possono beneficiarne, sia per i pazienti non idonei che saranno indirizzati alle cure palliative. In questi casi, infatti, la TC può essere utile durante la pianificazione di una toracosopia palliativa con eventuale pleurodesi con talco [141].

La PET-CT può essere utilizzata per eseguire la stadiazione linfonodale e per individuare rare metastasi a distanza, anche se i risultati di questa tecnica diagnostica possono spesso essere controversi con la presenza di falsi positivi [143,144,145].

La RM non viene solitamente eseguita per il MPM, se non per l'analisi delle aree più periferiche (gli apici, i vasi sottoclavicolari, le aree diaframmatiche...), utili per definire la reseccabilità della malattia [146]. Sebbene il tasso di metastasi del MPM sia molto raro, la RM può essere eseguita per identificare le metastasi cerebrali in modo più sensibile rispetto alla TC; tuttavia, non è superiore nel rilevare le metastasi linfonodali o i tumori della pleura viscerale [147]. Nella pratica clinica, l'applicazione della RM rimane limitata, in quanto si preferisce utilizzare la TC o la PET-CT; gli approcci di stadiazione basati sulla RM sono attualmente applicati solo a scopo di ricerca [148]. Tra le tecniche invasive, la mediastinosopia può essere applicata come procedura per analizzare i linfonodi mediastinici [149,150].

La broncoscopia con EBUS è un'altra tecnica utilizzata di routine per la stadiazione linfonodale dei tumori toracici e talvolta viene applicata anche per il MPM [151,152].

L'EUS è usata molto raramente per studiare i linfonodi sospetti alla valutazione radiologica nei pazienti con MPM [153]. Tra le altre tecniche di stadiazione invasiva, possono essere applicate la toracosopia e la laparoscopia, sebbene ciò avvenga di rado e solo per identificare i pazienti in stadio IV non diagnosticati dalla PET-CT [154].

Classificazione Istologica

Sono necessari campioni di tessuto adeguati per la diagnosi di MPM, che rimane puramente istologica, basata su classificazioni patologiche specifiche e validate definite da esperti di tutto il mondo [155,156,157,158]. Il versamento pleurico è una delle presentazioni più comuni di MPM. Pertanto la citologia è la prima tecnica diagnostica da eseguire. In questi casi, le procedure citologiche consentono di distinguere tra pleurite benigna e maligna [159]. Tuttavia, anche dopo aver ottenuto la diagnosi citologica, la conferma tissutale rimane cruciale. Infatti, la sensibilità della diagnosi citologica è di circa il 30-75%, simile a quella ottenuta dalle biopsie con ago sottile e certamente inferiore a quella delle biopsie pleuriche [160,161]. Tuttavia, se il paziente non è suscettibile di biopsia (scarso performance status, comorbidità, farmaci concomitanti...), la diagnosi può essere accertata solo sulla citologia [39,157].

Nella maggior parte dei casi, è necessaria una diagnosi definitiva derivata dal materiale biotico nella quantità e qualità corrette per consentire una caratterizzazione conclusiva [162]. Inoltre, la qualità del campione può influenzare l'accuratezza della classificazione e della sottotipizzazione istologica.

Le analisi macroscopiche sono fondamentali nell'iter diagnostico della MPM, considerato che le caratteristiche topografiche del tumore sono determinanti per la stadiazione patologica, nonché il fatto che il mesotelioma varia nel corso della storia naturale del tumore.

La differenziazione tra i diversi tipi di MPM e metastasi pleuriche da altre neoplasie primarie (polmone, mammella, ecc...) si ottiene attraverso l'applicazione di analisi immunoistochimiche e set specifici di anticorpi. Oltre a ciò è stata recentemente studiata la claudina 4, che sembrerebbe molto utile nella diagnosi differenziale tra MPM e adenocarcinoma [157]. La citocheratina rimane un marcatore molto utile per definire il MPM sarcomatoide [159].

Il MPM può essere classificato in tre principali sottotipi istologici: epitelioide, sarcomatoide e bifasico. Viene anche utilizzato come fattore prognostico e predittivo per una terapia specifica. Tuttavia, implementazioni esaustive di questa codificazione sono state introdotte grazie alla classificazione OMS dei tumori della pleura del 2021 [163,164]. In particolare, diversi studi hanno indagato l'importanza di diverse caratteristiche citologiche, pattern architetturici e caratteristiche stromali come fattori prognostici utili nell'identificare i pazienti candidati al trattamento multimodale [165].

Un altro fattore associato alla prognosi è il grading; infatti, caratteristiche morfologiche specifiche, come la conta mitotica, l'atipia nucleare e la necrosi, potrebbero essere utilizzate per la stratificazione del rischio e la definizione di terapie più personalizzate [166,167,168].

Gli attuali sistemi di classificazione per MPM sono stati, pertanto, aggiornati per includere caratteristiche specifiche come la definizione del modello architettónico, le caratteristiche stromali e citologiche e le caratteristiche biologiche e molecolari nell'analisi patologica [164].

La classificazione OMS dei tumori della pleura del 2021 offre importanti cambiamenti rispetto alle classificazioni precedenti. Più nel dettaglio, questi sono i cambiamenti più cruciali: la ridenominazione di WDPM (mesotelioma papillare ben differenziato) in WDPMT (tumore mesoteliale papillare ben differenziato) [169], il riconoscimento del mesotelioma in situ come entità patologica definita [161,170,171,172] , l'inserimento nella classificazione 2021 dei reperti architettónicos, citologici e caratteristiche stromali delle tre classificazioni istologiche ben note (epitelioide, sarcomatoide e bifasico) a causa del loro ruolo prognostico e dell'introduzione del grading nucleare per il mesotelioma diffuso epitelioide.

CONCLUSIONI

Tale revisione bibliografica fornisce una panoramica del percorso diagnostico del mesotelioma pleurico maligno.

Il limite principale di questa rassegna è che essa costituisce di fatto una revisione delle opinioni e della pratica dell'autore. Tuttavia, riteniamo che sia informativa e pratica per il pubblico generale.

Il lavoro futuro dovrebbe concentrarsi sull'applicazione diffusa di test diagnostici molecolari innovativi, su una rigorosa stadiazione, sull'uso clinico della risonanza magnetica, sull'uso efficace delle biopsie pleuriche non endoscopiche e sull'uso appropriato dell'IA.

REFERENZE

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK. *Thorax* **2007**, *62* (Suppl. S2), ii1–ii19. [[Google Scholar](#)]
2. Delgermaa, V.; Takahashi, K.; Park, E.-K.; Le, G.V.; Hara, T.; Sorahan, T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull. World Health Organ.* **2011**, *89*, 716–724. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Diandini, R.; Takahashi, K.; Park, E.; Jiang, Y.; Movahed, M.; Le, G.V.; Lee, L.J.; Delgermaa, V.; Kim, R. Potential years of life lost (PYLL) caused by asbestos-related diseases in the world. *Am. J. Ind. Med.* **2013**, *56*, 993–1000. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Scherpereel, A.; Antonia, S.; Bautista, Y.; Grossi, F.; Kowalski, D.; Zalcman, G.; Nowak, A.K.; Fujimoto, N.; Peters, S.; Tsao, A.S.; et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer* **2022**, *167*, 8–16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Conway, R.J.; Smith, N.; Cooper, W.; Lynch, G.; Patole, S.; Symonds, J.; Edey, A.; Maskell, N.A.; Bibby, A.C.; on behalf of the ASSESS-meso Collaborative group. Reflecting real-world patients with mesothelioma in research: An interim report of baseline characteristics from the ASSESS-meso cohort. *ERJ Open Res.* **2023**, *9*, 00467-2023. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Tsao, A.S.; Lindwasser, O.W.; Adjei, A.A.; Adusumilli, P.S.; Beyers, M.L.; Blumenthal, G.M.; Bueno, R.; Burt, B.M.; Carbone, M.; Dahlberg, S.E.; et al. Current and Future Management of Malignant Mesothelioma: A Consensus Report from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J. Thorac. Oncol.* **2018**, *13*, 1655–1667. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Lacourt, A.; Gramond, C.; Rolland, P.; Ducamp, S.; Audignon, S.; Astoul, P.; Chamming'S, S.; Ilg, A.G.S.; Rinaldo, M.; Raherison, C.; et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* **2014**, *69*, 532–539. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Huang, J.; Chan, S.C.; Pang, W.S.; Chow, S.H.; Lok, V.; Zhang, L.; Lin, X.; Lucero-Prisno, D.E., 3rd; Xu, W.; Zheng, Z.J.; et al. Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *J. Thorac. Oncol.* **2023**, *18*, 792–802. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Sahu, R.K.; Ruhi, S.; Jeppu, A.K.; Al-Goshae, H.A.; Syed, A.; Nagdev, S.; Widyowati, R.; Ekasari, W.; Khan, J.; Bhattacharjee, B.; et al. Malignant mesothelioma tumours: Molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies. *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 1204722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. IARC. *Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibers, and Dusts*; IARC monographs: Lyon, France, 2012; Volume 100, pp. 11–465. [[Google Scholar](#)]
11. Vorster, T.; Mthombeni, J.; teWaterNaude, J.; Phillips, J.I. The Association between the Histological Subtypes of Mesothelioma and Asbestos Exposure Characteristics. *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* **2022**, *19*, 14520. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Laaksonen, S.; Kettunen, E.; Sutinen, E.; Ilonen, I.; Vehmas, T.; Törmäkangas, T.; Räsänen, J.; Wolff, H.; Myllärniemi, M. Pulmonary Asbestos Fiber Burden Is Related to Patient Survival in Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2022**, *17*, 1032–1041. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Mirabelli, D.; Somigliana, A.B.; Azzolina, D.; Consonni, D.; Barbieri, P.G. Lung fibre burden and risk of malignant mesothelioma in shipyard workers: A necropsy-based case-control study. *Ann. Work. Expo. Health* **2024**, *68*, 476–485. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Kadariya, Y.; Sementino, E.; Ruan, M.; Cheung, M.; Hadikhani, P.; Osmanbeyoglu, H.U.; Klein-Szanto, A.J.; Cai, K.; Testa, J.R. Low Exposures to Amphibole or Serpentine Asbestos in Germline *Bap1*-mutant Mice Induce Mesothelioma Characterized by an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Cancer Res. Commun.* **2024**, *4*, 1004–1015. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Fiorilla, I.; Martinotti, S.; Todesco, A.M.; Bonsignore, G.; Cavaletto, M.; Patrone, M.; Ranzato, E.; Audrito, V. Chronic Inflammation, Oxidative Stress and Metabolic Plasticity: Three Players Driving the Pro-Tumorigenic Microenvironment in Malignant Mesothelioma. *Cells* **2023**, *12*, 2048. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Carbone, M.; Kanodia, S.; Chao, A.; Miller, A.; Wali, A.; Weissman, D.; Adjei, A.; Baumann, F.; Boffetta, P.; Buck, B.; et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 1246–1262. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

17. Attanoos, R.L.; Churg, A.; Galateau-Salle, F.; Gibbs, A.R.; Roggli, V.L. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2018**, *142*, 753–760. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Farioli, A.; Ottone, M.; Morganti, A.G.; Compagnone, G.; Romani, F.; Cammelli, S.; Mattioli, S.; Violante, F.S. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: A longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med.* **2016**, *5*, 950–959. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Mazzoni, E.; Bononi, I.; Rotondo, J.C.; Mazziotta, C.; Libener, R.; Guaschino, R.; Gafà, R.; Lanza, G.; Martini, F.; Tognon, M. Sera from Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Tested Positive for IgG Antibodies Against SV40 Large T Antigen: The Viral Oncoprotein. *J. Oncol.* **2022**, *2022*, 7249912. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Carbone, M.; Gazdar, A.; Butel, J.S. SV40 and human mesothelioma. *Transl. Lung Cancer Res.* **2020**, *9*, S47–S59. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Hmeljak, J.; Sanchez-Vega, F.; Hoadley, K.A.; Shih, J.; Stewart, C.; Heiman, D.; Tarpey, P.; Danilova, L.; Drill, E.; Gibb, E.A.; et al. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov.* **2018**, *8*, 1548–1565. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Liu, R.A.; Wang, B.Y.; Chen, X.; Pu, Y.Q.; Zi, J.J.; Mei, W.; Zhang, Y.P.; Qiu, L.; Xiong, W. Association Study of Pleural Mesothelioma and Oncogenic Simian Virus 40 in the Cro-cidolite Contaminated Area of Dayao County, Yunnan Province, Southwest China. *Genet. Test. Mol. Biomark.* **2024**, *28*, 189–198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Guo, G.; Chmielecki, J.; Goparaju, C.; Heguy, A.; Dolgalev, I.; Carbone, M.; Seepo, S.; Meyerson, M.; Pass, H.I. Whole-Exome Sequencing Reveals Frequent Genetic Alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Res.* **2015**, *75*, 264–269. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Panou, V.; Gadiraju, M.; Wolin, A.; Weipert, C.M.; Skarda, E.; Husain, A.N.; Patel, J.D.; Rose, B.; Zhang, S.R.; Weatherly, M.; et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mes-othelioma. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2863–2871. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Betti, M.; Aspesi, A.; Sculco, M.; Matullo, G.; Magnani, C.; Dianzani, I. Genetic predisposition for malignant mesothelioma: A concise review. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* **2019**, *781*, 1–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Betti, M.; Aspesi, A.; Ferrante, D.; Sculco, M.; Righi, L.; Mirabelli, D.; Napoli, F.; Rondón-Lagos, M.; Casalone, E.; Lutati, F.V.; et al. Sensitivity to asbestos is increased in patients with mesothelioma and pathogenic germline variants in BAP1 or other DNA repair genes. *Genes Chromosom. Cancer* **2018**, *57*, 573–583. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Pastorino, S.; Yoshikawa, Y.; Pass, H.I.; Emi, M.; Nasu, M.; Pagano, I.; Takinishi, Y.; Yamamoto, R.; Minaai, M.; Hashimoto-Tamaoki, T.; et al. A Subset of Mesotheliomas With Improved Survival Occurring in Carriers of BAP1 and Other Germline Mutations. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 3485–3494. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Louw, A.; Panou, V.; Szejniuk, W.M.; Meristoudis, C.; Chai, S.M.; van Vliet, C.; Lee, Y.C.G.; Dick, I.M.; Firth, T.; Lynggaard, L.A.; et al. BAP1 Loss by Immunohistochemistry Predicts Improved Survival to First-Line Platinum and Pemetrexed Chemotherapy for Patients With Pleural Mesothelioma: A Validation Study. *J. Thorac. Oncol.* **2022**, *17*, 921–930. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Yates, D.H.; Corrin, B.; Stidolph, P.N.; Browne, K. Malignant Mesothelioma in South East England: Clinicopathological Expe-rience of 272 Cases. *Thorax* **1997**, *52*, 507–512. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Woolhouse, I.; Bishop, L.; Darlison, L.; De Fonseca, D.; Edey, A.; Edwards, J.; Faivre-Finn, C.; A Fennell, D.; Holmes, S.; Kerr, K.M.; et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* **2018**, *73*, i1–i30. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Fortin, M.; Cabon, E.; Berbis, J.; Laroumagne, S.; Guinde, J.; Elharrar, X.; Dutau, H.; Astoul, P. Diagnostic Value of Computed Tomography Imaging Features in Malignant Pleural Mesothelioma. *Respiration* **2020**, *99*, 28–34. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Tsim, S.; Stobo, D.B.; Alexander, L.; Kelly, C.; Blyth, K.G. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* **2016**, *103*, 38–43. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
33. Metintas, M.; Ucgun, I.; Elbek, O.; Erginel, S.; Metintas, S.; Kolsuz, M.; Harmanci, E.; Alatas, F.; Hillerdal, G.; Ozkan, R.; et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur. J. Radiol.* **2002**, *41*, 1–9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Qureshi, N.R.; Gleeson, F.V. Imaging of Pleural Disease. *Clin. Chest Med.* **2006**, *27*, 193–213. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Roca, E.; Laroumagne, S.; Vandemoortele, T.; Berdah, S.; Dutau, H.; Maldonado, F.; Astoul, P. 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Fused Imaging in Malignant Mesothelioma Patients: Looking from Outside Is Not Enough. *Lung Cancer* **2013**, *79*, 187–190. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
36. Pinelli, V.; Roca, E.; Lucchini, S.; Laroumagne, S.; Loundou, A.; Dutau, H.; Maldonado, F.; Astoul, P. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for the Pleural Staging of Malignant Pleural Mesothelioma: How Accurate Is It? *Respiration* **2015**, *89*, 558–564. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Porcel, J.M.; Hernández, P.; Martínez-Alonso, M.; Bielsa, S.; Salud, A. Accuracy of Fluorodeoxyglucose-PET Imaging for Differentiating Benign from Malignant Pleural Effusions: A Meta-Analysis. *Chest* **2015**, *147*, 502–512. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Tsim, S.; Humphreys, C.A.; Cowell, G.W.; Stobo, D.B.; Noble, C.; Woodward, R.; Kelly, C.A.; Alexander, L.; Foster, J.E.; Dick, C.; et al. Early Contrast Enhancement: A novel magnetic resonance imaging biomarker of pleural malignancy. *Lung Cancer* **2018**, *118*, 48–56. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Arnold, D.T.; De Fonseka, D.; Perry, S.; Morley, A.; Harvey, J.E.; Medford, A.; Brett, M.; Maskell, N.A. Investigating unilateral pleural effusions: The role of cytology. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1801254. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Roberts, M.E.; Rahman, N.M.; A Maskell, N.; Bibby, A.C.; Blyth, K.G.; Corcoran, J.P.; Edey, A.; Evison, M.; de Fonseka, D.; Hallifax, R.; et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax* **2023**, *78*, 1143–1156. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Porcel, J.M. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: A 2018 update. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2018**, *12*, 1753466618808660. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Froudarakis, M.E.; Plojoux, J.; Kaspi, E.; Anevlavis, S.; Laroumagne, S.; Karpathiou, G.; Roca, E.; Adler, D.; Dutau, H.; Astoul, P. Positive pleural cytology is an indicator for visceral pleural invasion in metastatic pleural effusions. *Clin. Respir. J.* **2017**, *12*, 1011–1016. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Sundaralingam, A.; Aujayeb, A.; Akca, B.; Tiedeman, C.; George, V.; Carling, M.; Brown, J.; Banka, R.; Addala, D.; Bedawi, E.O.; et al. Achieving Molecular Profiling in Pleural Biopsies: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Chest* **2023**, *163*, 1328–1339. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Li, D.; Jackson, K.; Panchal, R.; Aujayeb, A. Local Anaesthetic Thoracoscopy for Pleural Effusion—A Narrative Review. *Healthcare* **2022**, *10*, 1978. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Hallifax, R.J.; Corcoran, J.P.; Ahmed, A.; Nagendran, M.; Rostom, H.; Hassan, N.; Maruthappu, M.; Psallidas, I.; Manuel, A.; Gleeson, F.V.; et al. Physician-Based Ultrasound-Guided Biopsy for Diagnosing Pleural Disease. *Chest* **2014**, *146*, 1001–1006. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Laursen, C.B.; Naur, T.M.; Bodtger, U.; Colella, S.; Naqibullah, M.; Minddal, V.; Konge, L.; Davidsen, J.R.; Hansen, N.C.; Graumann, O.; et al. Ultrasound-Guided Lung Biopsy in the Hands of Respiratory Physicians: Diagnostic Yield and Complications in 215 Consecutive Patients in 3 Centers. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* **2016**, *23*, 220–228. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Treglia, G.; Sadeghi, R.; Annunziata, S.; Lococo, F.; Cafarotti, S.; Bertagna, F.; Prior, J.O.; Ceriani, L.; Giovanella, L. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the Differential Diagnosis between Malignant and Benign Pleural Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad. Radiol.* **2014**, *21*, 11–20. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. de Fonseka, D.; Arnold, D.T.; Smartt, H.J.M.; Culliford, L.; Staddon, L.; Tucker, E.; Morley, A.; Zahan-Evans, N.; Bibby, A.C.; Lynch, G.; et al. PET-CT-Guided versus CT-Guided Biopsy in Suspected Malignant Pleural Thickening: A Randomised Trial. *Eur. Respir. J.* **2024**, *63*, 2301295. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Takeda, M.; Kasai, T.; Enomoto, Y.; Takano, M.; Morita, K.; Kadota, E.; Nonomura, A. 9p21 deletion in the diagnosis of malignant mesothelioma, using fluorescence in situ hybridization analysis. *Pathol. Int.* **2010**, *60*, 395–399. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Destro, A.; Ceresoli, G.; Falleni, M.; Zucali, P.; Morenghi, E.; Bianchi, P.; Pellegrini, C.; Cordani, N.; Vaira, V.; Alloisio, M.; et al. EGFR overexpression in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* **2006**, *51*, 207–215. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Rena, O.; Boldorini, L.R.; Gaudino, E.; Casadio, C. Epidermal growth factor receptor overexpression in malignant pleural mesothelioma: Prognostic correlations. *J. Surg. Oncol.* **2011**, *104*, 701–705. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Garland, L.L.; Rankin, C.; Gandara, D.R.; Rivkin, S.E.; Scott, K.M.; Nagle, R.B.; Klein-Szanto, A.J.; Testa, J.R.; Altomare, D.A.; Borden, E.C. Phase II Study of Erlotinib in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: A Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 2406–2413. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Jackman, D.M.; Kindler, H.L.; Yeap, B.Y.; Fidias, P.; Salgia, R.; Lucca, J.; Morse, L.K.; Ostler, P.A.; Johnson, B.E.; Jänne, P.A. Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* **2008**, *113*, 808–814. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

54. Govindan, R.; Kratzke, R.A.; Herndon, J.E.; Niehans, G.A.; Vollmer, R.; Watson, D.; Green, M.R.; Kindler, H.L. Gefitinib in Patients with Malignant Mesothelioma: A Phase II Study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 2300–2304. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Agarwal, V.; Lind, M.J.; Cawkwell, L. Targeted Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma: Where Do We Stand? *Cancer Treat. Rev.* **2011**, *37*, 533–542. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Brevet, M.; Shimizu, S.; Bott, M.J.; Shukla, N.; Zhou, Q.; Olshen, A.B.; Rusch, V.; Ladanyi, M. Coactivation of Receptor Tyrosine Kinases in Malignant Mesothelioma as a Rationale for Combination Targeted Therapy. *J. Thorac. Oncol.* **2011**, *6*, 864–874. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Zhu, C.; Wei, Y.; Wei, X. AXL receptor tyrosine kinase as a promising anti-cancer approach: Functions, molecular mechanisms and clinical applications. *Mol. Cancer* **2019**, *18*, 1–22. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Fujimori, T.; Grabiec, A.M.; Kaur, M.; Bell, T.J.; Fujino, N.; Cook, P.C.; Svedberg, F.R.; MacDonald, A.S.; Maciewicz, R.; Singh, D.; et al. The Axl receptor tyrosine kinase is a discriminator of macrophage function in the inflamed lung. *Mucosal Immunol.* **2015**, *8*, 1021–1030. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Davis, A.; Ke, H.; Kao, S.; Pavlakis, N. An Update on Emerging Therapeutic Options for Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer Targets Ther.* **2022**, *13*, 1–12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Fu, M.; Hu, Y.; Lan, T.; Guan, K.-L.; Luo, T.; Luo, M. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 1–20. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Currey, L.; Thor, S.; Piper, M. TEAD family transcription factors in development and disease. *Development* **2021**, *148*, dev196675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Ma, S.; Meng, Z.; Chen, R.; Guan, K.-L. The Hippo Pathway: Biology and Pathophysiology. *Annu. Rev. Biochem.* **2019**, *88*, 577–604. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Rouleau, G.A.; Merel, P.; Lutchman, M.; Sanson, M.; Zucman, J.; Marineau, C.; Hoang-Xuan, K.; Demczuk, S.; Desmaze, C.; Plougastel, B.; et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* **1993**, *363*, 515–521. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Meiller, C.; Montagne, F.; Hirsch, T.Z.; Caruso, S.; de Wolf, J.; Bayard, Q.; Assié, J.-B.; Meunier, L.; Blum, Y.; Quétel, L.; et al. Multi-site tumor sampling highlights molecular intra-tumor heterogeneity in malignant pleural mesothelioma. *Genome Med.* **2021**, *13*, 113. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Xu, H.-M.; Gutmann, D.H. Merlin differentially associates with the microtubule and actin cytoskeleton. *J. Neurosci. Res.* **1998**, *51*, 403–415. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Sekido, Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. *Pathol. Int.* **2011**, *61*, 331–344. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
67. Curto, M.; McClatchey, A.I. Nf2/Merlin: A Coordinator of Receptor Signalling and Intercellular Contact. *Br. J. Cancer* **2008**, *98*, 256–262. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
68. Sekido, Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 988. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Cedrés, S.; Montero, M.A.; Martínez, P.; Martínez, A.; Rodríguez-Freixinós, V.; Torrejon, D.; Gabaldon, A.; Salcedo, M.; Ramon, Y.C.S.; Felip, E. Exploratory analysis of activation of PTEN-PI3K pathway and downstream proteins in malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer* **2012**, *77*, 192–198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Szlosarek, P.W.; Klabatsa, A.; Pallaska, A.; Sheaff, M.; Smith, P.; Crook, T.; Grimshaw, M.J.; Steele, J.P.; Rudd, R.M.; Balkwill, F.R.; et al. In vivo Loss of Expression of Argininosuccinate Synthetase in Malignant Pleural Mesothelioma Is a Biomarker for Susceptibility to Arginine Depletion. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 7126–7131. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Philip, R.; Campbell, E.; Wheatley, D.N. Arginine Deprivation, Growth Inhibition and Tumour Cell Death: Enzymatic Degradation of Arginine in Normal and Malignant Cell Cultures. *Br. J. Cancer* **2003**, *88*, 613–623. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Sharma, S.; Agnihotri, N.; Kumar, S. Targeting fuel pocket of cancer cell metabolism: A focus on glutaminolysis. *Biochem. Pharmacol.* **2022**, *198*, 114943. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Chang, K.; Pastan, I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 136–140. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Bera, T.K.; Pastan, I. Mesothelin Is Not Required for Normal Mouse Development or Reproduction. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 2902–2906. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
75. Melaiu, O.; Stebbing, J.; Lombardo, Y.; Bracci, E.; Uehara, N.; Bonotti, A.; Cristaudo, A.; Foddìs, R.; Mutti, L.; Barale, R.; et al. MSLN Gene Silencing Has an Anti-Malignant Effect on Cell Lines

- Overexpressing Mesothelin Deriving from Malignant Pleural Mesothelioma. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e85935. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
76. Kaneko, O.; Gong, L.; Zhang, J.; Hansen, J.K.; Hassan, R.; Lee, B.; Ho, M. A Binding Domain on Mesothelin for CA125/MUC1. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 3739–3749. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 77. Szlosarek, P.W.; Creelan, B.; Sarkodie, T.; Nolan, L.; Taylor, P.; Olevsky, O.; Grosso, F.; Cortinovis, D.; Chitnis, M.; Roy, A.; et al. Abstract CT007: Phase 2-3 trial of pegargiminas plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with non-epithelioid pleural mesothelioma. *Cancer Res.* **2023**, *83*, CT007. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 78. Servais, E.L.; Colovos, C.; Rodriguez, L.; Bograd, A.J.; Nitadori, J.-I.; Sima, C.; Rusch, V.W.; Sadelain, M.; Adusumilli, P.S. Mesothelin Overexpression Promotes Mesothelioma Cell Invasion and MMP-9 Secretion in an Orthotopic Mouse Model and in Epithelioid Pleural Mesothelioma Patients. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 2478–2489. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 79. Argani, P.; Iacobuzio-Donahue, C.; Ryu, B.; Rosty, C.; Goggins, M.; Wilentz, R.; Murugesan, S.R.; Leach, S.; Jaffee, E.; Yeo, C.; et al. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: Identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 3862–3868. [[Google Scholar](#)]
 80. Cheng, W.-F.; Huang, C.-Y.; Chang, M.-C.; Hu, Y.-H.; Chiang, Y.-C.; Chen, Y.-L.; Hsieh, C.-Y.; Chen, C.-A. High mesothelin correlates with chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br. J. Cancer* **2009**, *100*, 1144–1153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 81. Inoue, S.; Tsunoda, T.; Riku, M.; Ito, H.; Inoko, A.; Murakami, H.; Ebi, M.; Ogasawara, N.; Pastan, I.; Kasugai, K.; et al. Diffuse mesothelin expression leads to worse prognosis through enhanced cellular proliferation in colorectal cancer. *Oncol. Lett.* **2020**, *19*, 1741–1750. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 82. Pastan, I.; Hassan, R. Discovery of Mesothelin and Exploiting It as a Target for Immunotherapy. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2907–2912. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 83. Hassan, R.; Remaley, A.T.; Sampson, M.L.; Zhang, J.; Cox, D.D.; Pingpank, J.; Alexander, R.; Willingham, M.; Pastan, I.; Onda, M. Detection and Quantitation of Serum Mesothelin, a Tumor Marker for Patients with Mesothelioma and Ovarian Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 447–453. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 84. Yu, Y.; Ryan, B.M.; Thomas, A.; Morrow, B.; Zhang, J.; Kang, Z.; Zingone, A.; Onda, M.; Hassan, R.; Pastan, I.; et al. Elevated Serum Megakaryocyte Potentiating Factor as a Predictor of Poor Survival in Patients with Mesothelioma and Primary Lung Cancer. *J. Appl. Lab. Med.* **2018**, *3*, 166–177. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 85. Grigoriu, B.D.; Chahine, B.; Vachani, A.; Gey, T.; Conti, M.; Sterman, D.H.; Marchandise, G.; Porte, H.; Albelda, S.M.; Scherpereel, A. Kinetics of Soluble Mesothelin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma during Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2009**, *179*, 950–954. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 86. Chen, Y.-L.; Chang, M.-C.; Chiang, Y.-C.; Lin, H.-W.; Sun, N.-Y.; Chen, C.-A.; Sun, W.-Z.; Cheng, W.-F. Immuno-modulators enhance antigen-specific immunity and anti-tumor effects of mesothelin-specific chimeric DNA vaccine through promoting DC maturation. *Cancer Lett.* **2018**, *425*, 152–163. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 87. Nishikawa, H.; Wu, W.; Koike, A.; Kojima, R.; Gomi, H.; Fukuda, M.; Ohta, T. BRCA1 Associated Protein 1 Interferes with BRCA1/BARD1 RING Heterodimer Ac-tivity. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 111–119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 88. Lord, C.J.; Ashworth, A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* **2017**, *355*, 1152–1158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 89. Duan, R.; Du, W.; Guo, W. EZH2: A novel target for cancer treatment. *J. Hematol. Oncol.* **2020**, *13*, 104. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 90. Kim, J.; Lee, Y.; Lu, X.; Song, B.; Fong, K.-W.; Cao, Q.; Licht, J.D.; Zhao, J.C.; Yu, J. Polycomb- and Methylation-Independent Roles of EZH2 as a Transcription Activator. *Cell Rep.* **2018**, *25*, 2808–2820.e4. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 91. Fuso Nerini, I.; Roca, E.; Mannarino, L.; Grosso, F.; Frapolli, R.; D'Incalci, M. Is DNA Repair a Potential Target for Effective Therapies against Malignant Mesothelioma? *Cancer Treat. Rev.* **2020**, *90*, 102101. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 92. Aliagas, E.; Alay, A.; Martínez-Iniesta, M.; Hernández-Madrugal, M.; Cordero, D.; Gausachs, M.; Pros, E.; Saigí, M.; Busacca, S.; Sharkley, A.J.; et al. Efficacy of CDK4/6 Inhibitors in Preclinical Models of Malignant Pleural Mesothelioma. *Br. J. Cancer* **2021**, *125*, 1365–1376. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 93. Mangiante, L.; Alcalá, N.; Sexton-Oates, A.; Di Genova, A.; Gonzalez-Perez, A.; Khandekar, A.; Bergstrom, E.N.; Kim, J.; Liu, X.; Blazquez-Encinas, R.; et al. Multiomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies molecular axes and specialized tumor profiles driving intertumor heterogeneity. *Nat. Genet.* **2023**, *55*, 607–618. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

94. Cui, A.; Jin, X.-G.; Zhai, K.; Tong, Z.-H.; Shi, H.-Z. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: Updated meta-analysis. *BMJ Open* **2014**, *4*, e004145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Hooper, C.E.; Lyburn, I.D.; Searle, J.; Darby, M.; Hall, T.; Hall, D.; Morley, A.; White, P.; Rahman, N.M.; De Winton, E.; et al. The South West Area Mesothelioma and Pemetrexed trial: A multicentre prospective observational study evaluating novel markers of chemotherapy response and prognostication. *Br. J. Cancer* **2015**, *112*, 1175–1182. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Pass, H.I.; Wolaniuk, D.; Wali, A.; Thiel, R.; Hellstrom, I.; Hellstrom, K.; Sardesai, N.Y. Soluble mesothelin related peptides: A potential biomarker for malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 9532. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Pass, H.I.; Alimi, M.; Carbone, M.; Yang, H.; Goparaju, C.M. Mesothelioma Biomarkers: A Review Highlighting Contributions from the Early Detection Research Network. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* **2020**, *29*, 2524–2540. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Sorino, C.; Mondoni, M.; Marchetti, G.; Agati, S.; Inchingolo, R.; Mei, F.; Flamini, S.; Lococo, F.; Feller-Kopman, D. Pleural Mesothelioma: Advances in Blood and Pleural Biomarkers. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 7006. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Lamote, K.; Vynck, M.; Thas, O.; Van Cleemput, J.; Nackaerts, K.; van Meerbeeck, J.P. Exhaled breath to screen for malignant pleural mesothelioma: A validation study. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1700919. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Zwijsen, K.; Schillebeeckx, E.; Janssens, E.; Cleemput, J.V.; Richart, T.; Surmont, V.F.; Nackaerts, K.; Marcq, E.; van Meerbeeck, J.P.; Lamote, K. Determining the Clinical Utility of a Breath Test for Screening an Asbes-tos-Exposed Population for Pleural Mesothelioma: Baseline Results. *J. Breath. Res.* **2023**, *17*, 047105. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Cristaudo, A.; Bonotti, A.; Guglielmi, G.; Fallahi, P.; Foddìs, R. Serum Mesothelin and Other Biomarkers: What Have We Learned in the Last Decade? *J. Thorac. Dis.* **2018**, *10* (Suppl. S2), S353–S359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. Arnold, D.T.; De Fonseka, D.; Hamilton, F.W.; Rahman, N.M.; A Maskell, N. Prognostication and monitoring of mesothelioma using biomarkers: A systematic review. *Br. J. Cancer* **2017**, *116*, 731–741. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Creaney, J.; Robinson, B.W.S. Malignant Mesothelioma Biomarkers: From Discovery to Use in Clinical Practice for Diagnosis, Monitoring, Screening, and Treatment. *Chest* **2017**, *152*, 143–149. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
104. Robinson, B.W.; Creaney, J.; Lake, R.; Nowak, A.; Musk, A.W.; de Klerk, N.; Winzell, P.; Hellstrom, K.E.; Hellstrom, I. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* **2003**, *362*, 1612–1616. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Pass, H.I.; Lott, D.; Lonardo, F.; Harbut, M.; Liu, Z.; Tang, N.; Carbone, M.; Webb, C.; Wali, A. Asbestos Exposure, Pleural Mesothelioma, and Serum Osteopontin Levels. *New Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1564–1573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
106. Creaney, J.; Francis, R.J.; Dick, I.M.; Musk, A.W.; Robinson, B.W.; Byrne, M.J.; Nowak, A.K. Serum Soluble Mesothelin Concentrations in Malignant Pleural Mesothelioma: Relationship to Tumor Volume, Clinical Stage, and Changes in Tumor Burden. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 1181–1189. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. Wheatley-Price, P.; Yang, B.; Patsios, D.; Patel, D.; Ma, C.; Xu, W.; Leigh, N.; Feld, R.; Cho, B.J.; O'Sullivan, B.; et al. Soluble Mesothelin-Related Peptide and Osteopontin As Markers of Response in Malignant Mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 3316–3322. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Cristaudo, A.; Bonotti, A.; Simonini, S.; Vivaldi, A.; Guglielmi, G.; Ambrosino, N.; Chella, A.; Lucchi, M.; Mussi, A.; Foddìs, R. Combined Serum Mesothelin and Plasma Osteopontin Measurements in Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2011**, *6*, 1587–1593. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Pass, H.I.; Levin, S.M.; Harbut, M.R.; Melamed, J.; Chiriboga, L.; Donington, J.; Huflejt, M.; Carbone, M.; Chia, D.; Goodglick, L.; et al. Fibulin-3 as a Blood and Effusion Biomarker for Pleural Mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 1417–1427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
110. Creaney, J.; Dick, I.M.; Meniawy, T.M.; Leong, S.L.; Leon, J.S.; Demelker, Y.; Segal, A.; Musk, A.W.; Lee, Y.C.G.; Skates, S.J.; et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* **2014**, *69*, 895–902. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Hu, Z.-D.; Liu, X.-C.; Ding, C.-M.; Hu, C.-J. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* **2014**, *433*, 44–48. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
112. Hollevoet, K.; Nackaerts, K.; Gosselin, R.; De Wever, W.; Bosquée, L.; De Vuyst, P.; Germonpré, P.; Kellen, E.; Legrand, C.; Kishi, Y.; et al. Soluble Mesothelin, Megakaryocyte Potentiating Factor, and

- Osteopontin as Markers of Patient Response and Outcome in Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2011**, *6*, 1930–1937. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Kirschner, M.B.; Pulford, E.; Hoda, M.A.; Rozsas, A.; Griggs, K.; Cheng, Y.Y.; Edelman, J.J.B.; Kao, S.C.; Hyland, R.; Dong, Y.; et al. Fibulin-3 levels in malignant pleural mesothelioma are associated with prognosis but not diagnosis. *Br. J. Cancer* **2015**, *113*, 963–969. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 114. Yang, H.; Rivera, Z.; Jube, S.; Nasu, M.; Bertino, P.; Goparaju, C.; Franzoso, G.; Lotze, M.T.; Krausz, T.; Pass, H.I.; et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 12611–12616. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 115. Tabata, C.; Shibata, E.; Tabata, R.; Kanemura, S.; Mikami, K.; Nogi, Y.; Masachika, E.; Nishizaki, T.; Nakano, T. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer* **2013**, *13*, 205. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 116. Napolitano, A.; Antoine, D.J.; Pellegrini, L.; Baumann, F.; Pagano, I.; Pastorino, S.; Goparaju, C.M.; Prokrym, K.; Canino, C.; Pass, H.I.; et al. HMGB1 and Its Hyperacetylated Isoform are Sensitive and Specific Serum Biomarkers to Detect Asbestos Exposure and to Identify Mesothelioma Patients. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 3087–3096. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 117. Kao, S.C.; Kirschner, M.B.; A Cooper, W.; Tran, T.; Burgers, S.; Wright, C.; Korse, T.; Broek, D.v.D.; Edelman, J.; Vallely, M.; et al. A proteomics-based approach identifies secreted protein acidic and rich in cysteine as a prognostic biomarker in malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Cancer* **2016**, *114*, 524–531. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 118. Nowak, A.K.; Brosseau, S.; Cook, A.; Zalcman, G. Antiangiogenic Strategies in Mesothelioma. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 126. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 119. Zalcman, G.; Mazieres, J.; Margery, J.; Greillier, L.; Audigier-Valette, C.; Moro-Sibilot, D.; Molinier, O.; Corre, R.; Monnet, I.; Gounant, V.; et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *387*, 1405–1414, Erratum in *Lancet* **2016**, *387*, e24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 120. O'Brien, J.; Hayder, H.; Zayed, Y.; Peng, C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front. Endocrinol.* **2018**, *9*, 402. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 121. Russo, G.L.; Tessari, A.; Capece, M.; Galli, G.; de Braud, F.; Garassino, M.C.; Palmieri, D. MicroRNAs for the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Mesothelioma: A Literature Review. *Front. Oncol.* **2018**, *8*, 650. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 122. Sriram, K.B.; Relan, V.; Clarke, B.E.; Duhig, E.E.; Windsor, M.N.; Matar, K.S.; Naidoo, R.; Passmore, L.; McCaul, E.; Courtney, D.; et al. Pleural Fluid Cell-Free DNA Integrity Index to Identify Cytologically Negative Malignant Pleural Effusions Including Mesotheliomas. *BMC Cancer* **2012**, *12*, 428. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 123. Hylebos, M.; de Beeck, K.O.; Pauwels, P.; Zwaenepoel, K.; van Meerbeeck, J.P.; Van Camp, G. Tumor-specific genetic variants can be detected in circulating cell-free DNA of malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* **2018**, *124*, 19–22. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 124. Pascual, J.; Attard, G.; Bidard, F.-C.; Curigliano, G.; De Mattos-Arruda, L.; Diehn, M.; Italiano, A.; Lindberg, J.; Merker, J.; Montagut, C.; et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol.* **2022**, *33*, 750–768. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 125. Yoneda, K.; Kuwata, T.; Chikaishi, Y.; Mori, M.; Kanayama, M.; Takenaka, M.; Oka, S.; Hirai, A.; Imanishi, N.; Kuroda, K.; et al. Detection of circulating tumor cells with a novel microfluidic system in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci.* **2018**, *110*, 726–733. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 126. Duong, B.T.V.; Wu, L.; Green, B.J.; Bavaghar-Zaeimi, F.; Wang, Z.; Labib, M.; Zhou, Y.; Cantu, F.J.P.; Jeganathan, T.; Popescu, S.; et al. A Liquid Biopsy for Detecting Circulating Mesothelial Precursor Cells: A New Biomarker for Diagnosis and Prognosis in Mesothelioma. *EBioMedicine* **2020**, *61*, 103031. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 127. Ahmadzade, T.; Kao, S.; Reid, G.; Clarke, S.; Grau, G.E.; Hosseini-Beheshti, E. Extracellular vesicles as biomarkers in malignant pleural mesothelioma: A review. *Crit. Rev. Oncol.* **2020**, *150*, 102949. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 128. Faversani, A.; Favero, C.; Dioni, L.; Pesatori, A.C.; Bollati, V.; Montoli, M.; Musso, V.; Terrasi, A.; Fusco, N.; Nosotti, M.; et al. An EBC/Plasma miRNA Signature Discriminates Lung Adenocarcinomas From Pleural Mesothelioma and Healthy Controls. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 643280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 129. Jotatsu, T.; Izumi, H.; Morimoto, Y.; Yatera, K. Selection of microRNAs in extracellular vesicles for diagnosis of malignant pleural mesothelioma by in vitro analysis. *Oncol. Rep.* **2020**, *44*, 2198–2210. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 130. The MoMar Study Group; Weber, D.G.; Casjens, S.; Brik, A.; Raiko, I.; Lehnert, M.; Taeger, D.; Gleichenhagen, J.; Kollmeier, J.; Bauer, T.T.; et al. Circulating long non-coding RNA GAS5 (growth

- arrest-specific transcript 5) as a complement marker for the detection of malignant mesothelioma using liquid biopsies. *Biomark. Res.* **2020**, *8*, 15. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
131. Azuaje, F. Artificial intelligence for precision oncology: Beyond patient stratification. *npj Precis. Oncol.* **2019**, *3*, 6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 132. Cavallari, I.; Urso, L.; Sharova, E.; Pasello, G.; Ciminale, V. Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 740. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 133. Viscardi, G.; Di Natale, D.; Fasano, M.; Brambilla, M.; Lobefaro, R.; De Toma, A.; Galli, G. Circulating biomarkers in malignant pleural mesothelioma. *Explor. Target. Anti-tumor Ther.* **2020**, *1*, 434–451. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 134. Alam, T.M.; Shaukat, K.; Mahboob, H.; Sarwar, M.U.; Iqbal, F.; Nasir, A.; Hameed, I.A.; Luo, S. A Machine Learning Approach for Identification of Malignant Mesothelioma Etiological Factors in an Imbalanced Dataset. *Comput. J.* **2021**, *65*, 1740–1751. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 135. Latif, M.Z.; Shaukat, K.; Luo, S.; Hameed, I.A.; Iqbal, F.; Alam, T.M. Risk Factors Identification of Malignant Mesothelioma: A Data Mining Based Approach. In Proceedings of the 2020 International Conference on Electrical, Communication, and Computer Engineering (ICECCE), Istanbul, Turkey, 12–13 June 2020; pp. 1–6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 136. Choudhury, A. Predicting cancer using supervised machine learning: Mesothelioma. *Technol. Health Care* **2021**, *29*, 45–58. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 137. Alam, T.M.; Shaukat, K.; Hameed, I.A.; Khan, W.A.; Sarwar, M.U.; Iqbal, F.; Luo, S. A novel framework for prognostic factors identification of malignant mesothelioma through association rule mining. *Biomed. Signal Process. Control.* **2021**, *68*, 102726. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 138. Gupta, S.; Gupta, M.K.; Kumar, R. A Novel Multi-Neural Ensemble Approach for Cancer Diagnosis. *Appl. Artif. Intell.* **2022**, *36*, 2018182. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 139. Courtiol, P.; Maussion, C.; Moarii, M.; Pronier, E.; Pilcer, S.; Sefta, M.; Manceron, P.; Toldo, S.; Zaslavskiy, M.; Le Stang, N.; et al. Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 1519–1525. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 140. Nowak, A.K.; Chansky, K.; Rice, D.C.; Pass, H.I.; Kindler, H.L.; Shemanski, L.; Billé, A.; Rintoul, R.C.; Batirel, H.F.; Thomas, C.F.; et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 2089–2099. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 141. Rusch, V.W.; Chansky, K.; Kindler, H.L.; Nowak, A.K.; Pass, H.I.; Rice, D.C.; Shemanski, L.; Galateau-Sallé, F.; McCaughan, B.C.; Nakano, T.; et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 2112–2119. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 142. Pass, H.; Giroux, D.; Kennedy, C.; Ruffini, E.; Cangir, A.K.; Rice, D.; Asamura, H.; Waller, D.; Edwards, J.; Weder, W.; et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 2082–2088. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 143. Billé, A.; Krug, L.M.; Woo, K.M.; Rusch, V.W.; Zauderer, M.G. Contemporary Analysis of Prognostic Factors in Patients with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 249–255. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 144. Erasmus, J.J.; Truong, M.T.; Smythe, W.R.; Munden, R.F.; Marom, E.M.; Rice, D.C.; Vaporciyan, A.A.; Walsh, G.L.; Sabloff, B.S.; Broemeling, L.D.; et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2005**, *129*, 1364–1370. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 145. Vandemoortele, T.; Laroumagne, S.; Roca, E.; Bylicki, O.; Dales, J.-P.; Dutau, H.; Astoul, P. Positive FDG-PET/CT of the Pleura Twenty Years after Talc Pleurodesis: Three Cases of Benign Talcoma. *Respiration* **2014**, *87*, 243–248. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 146. Zahid, I.; Sharif, S.; Routledge, T.; Scarci, M. What Is the Best Way to Diagnose and Stage Malignant Pleural Mesothelioma? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2011**, *12*, 254–259. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 147. Martini, K.; Meier, A.; Opitz, I.; Weder, W.; Veit-Haibach, P.; Stahel, R.A.; Frauenfelder, T. Diagnostic accuracy of sequential co-registered PET+MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* **2016**, *94*, 40–45. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 148. Gill, R.R.; Umeoka, S.; Mamata, H.; Tilleman, T.R.; Stanwell, P.; Woodhams, R.; Padera, R.F.; Sugarbaker, D.J.; Hatabu, H. Diffusion-Weighted MRI of Malignant Pleural Mesothelioma: Preliminary Assessment of Apparent Diffusion Coefficient in Histologic Subtypes. *Am. J. Roentgenol.* **2010**, *195*, W125–W130. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

149. Chamberlain, M.H.; Fareed, K.; Nakas, A.; Martin-Ucar, A.E.; Waller, D.A. Video-assisted cervical thoracoscopy: A novel approach for diagnosis, staging and pleurodesis of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **2008**, *34*, 200–203. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Sugarbaker, D.J.; Richards, W.G.; Bueno, R. Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann. Surg.* **2014**, *260*, 577–582. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
151. Rice, D.C.; Steliga, M.A.; Stewart, J.; Eapen, G.; Jimenez, C.A.; Lee, J.H.; Hofstetter, W.L.; Marom, E.M.; Mehran, R.J.; Vaporciyan, A.A.; et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Staging of Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* **2009**, *88*, 862–869. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Nakas, A.; Waller, D.; Lau, K.; Richards, C.; Muller, S. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **2012**, *42*, 72–76. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
153. Zieliński, M.; Hauer, J.; Hauer, L.; Pankowski, J.; Nabialek, T.; Szlubowski, A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2010**, *10*, 185–189. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Alvarez, J.M.; Hasani, A.; Segal, A.; Sterret, G.; Millward, M.; Nowak, A.; Musk, W.; Bydder, S. Bilateral thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy, in addition to CT, MRI and PET imaging, are essential to correctly stage and treat patients with mesothelioma prior to trimodality therapy. *ANZ J. Surg.* **2009**, *79*, 734–738. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
155. Galateau-Salle, F.; Churg, A.; Roggli, V.; Travis, W.D. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 142–154. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
156. Sodicoff, M.; Pratt, N.; Trepper, P.; Sholley, M.; Hoffenberg, S. Effects of X-irradiation and the resultant inanition on amylase content of the rat parotid gland. *Arch. Oral Biol.* **1977**, *22*, 261–267. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
157. Husain, A.N.; Colby, T.V.; Ordóñez, N.G.; Allen, T.C.; Attanoos, R.L.; Beasley, M.B.; Butnor, K.J.; Chirieac, L.R.; Churg, A.M.; Dacic, S.; et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2018**, *142*, 89–108. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Astoul, P. Rethought histologic classification of pleural mesothelioma to better treat: Go forward from looking back. *Transl. Lung Cancer Res.* **2020**, *9*, 1613–1616. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
159. Churg, A.; Roggli, V.; Galateau-Salle, F. Tumours of the Pleura. In *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*; Travis, W.D., Brambilla, E., Burke, A.P., Nicholson, A.G., Eds.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2015. [[Google Scholar](#)]
160. Adams, R.F.; Gray, W.; Davies, R.J.; Gleeson, F.V. Percutaneous Image-Guided Cutting Needle Biopsy of the Pleura in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma. *Chest* **2001**, *120*, 1798–1802. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
161. Churg, A.; Hwang, H.; Tan, L.; Qing, G.; Taher, A.; Tong, A.; Bilawich, A.M.; Dacic, S. Malignant Mesothelioma in Situ. *Histopathology* **2018**, *72*, 1033–1038. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
162. Hwang, H.C.; Sheffield, B.S.; Rodriguez, S.; Thompson, K.; Tse, C.H.; Gown, A.M.; Churg, A. Utility of BAP1 Immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusion Cytology Specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* **2016**, *40*, 120–126. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
163. Mastromarino, M.G.; Lenzini, A.; Aprile, V.; Ali, G.; Bacchin, D.; Korasidis, S.; Ambrogi, M.C.; Lucchi, M. New Insights in Pleural Mesothelioma Classification Update: Diagnostic Traps and Prognostic Implications. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2905. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
164. Nicholson, A.G.; Sauter, J.L.; Nowak, A.K.; Kindler, H.L.; Gill, R.R.; Remy-Jardin, M.; Armato, S.G.; Fernandez-Cuesta, L.; Bueno, R.; Alcalá, N.; et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J. Thorac. Oncol.* **2019**, *15*, 29–49. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
165. Brcic, L.; Vlacic, G.; Quehenberger, F.; Kern, I. Reproducibility of Malignant Pleural Mesothelioma Histopathologic Subtyping. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2018**, *142*, 747–752. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
166. Pelosi, G.; Papotti, M.; Righi, L.; Rossi, G.; Ferrero, S.; Bosari, S.; Calabrese, F.; Kern, I.; Maisonneuve, P.; Sonzogni, A.; et al. Pathologic Grading of Malignant Pleural Mesothelioma: An Evidence-Based Proposal. *J. Thorac. Oncol.* **2018**, *13*, 1750–1761. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
167. Rosen, L.E.; Karrison, T.; Ananthanarayanan, V.; Gallan, A.J.; Adusumilli, P.S.; Alchami, F.S.; Attanoos, R.; Brcic, L.; Butnor, K.J.; Galateau-Sallé, F.; et al. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: A multi-institutional study. *Mod. Pathol.* **2018**, *31*, 598–606. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

168. Zhang, Y.Z.; Brambilla, C.; Molyneaux, P.L.; Rice, A.; Robertus, J.L.; Jordan, S.; Lim, E.; Lang-Lazdunski, L.; Begum, S.; Dusmet, M.; et al. Utility of Nuclear Grading System in Epithelioid Malignant Pleural Meso-thelioma in Biopsy-Heavy Setting: An External Validation Study of 563 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **2020**, *44*, 347–356. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
169. Butnor, K.J.; Sporn, T.A.; Hammar, S.P.; Roggli, V.L. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* **2001**, *25*, 1304–1309. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
170. Churg, A.; Galateau-Salle, F.; Roden, A.C.; Attanoos, R.; von der Thusen, J.H.; Tsao, M.-S.; Chang, N.; De Perrot, M.; Dacic, S. Malignant mesothelioma in situ: Morphologic features and clinical outcome. *Mod. Pathol.* **2020**, *33*, 297–302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
171. Minami, K.; Jimbo, N.; Tanaka, Y.; Hokka, D.; Miyamoto, Y.; Itoh, T.; Maniwa, Y. Malignant mesothelioma in situ diagnosed by methylthioadenosine phosphorylase loss and homozygous deletion of CDKN2A: A case report. *Virchows Arch.* **2019**, *476*, 469–473. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
172. Cigognetti, M.; Lonardi, S.; Fisogni, S.; Balzarini, P.; Pellegrini, V.; Tironi, A.; Bercich, L.; Bugatti, M.; Rossi, G.; Murer, B.; et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol.* **2015**, *28*, 1043–1057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]