



REVIEW ARTICLE

Histoprognostic classification and grading of meningiomas in the era of precision medicine. Routine applicability for the Algerian pathologist and therapeutic implications

Mohamed GUERMI^{1,2}, Nabila MOULAÏ^{1,2}, Wahiba OUAHIOUNE^{1,2}

ABSTRACT

Meningiomas are the most common primary tumors of the central nervous system (CNS). Their histopathological classification and prognostic stratification have undergone major revisions following the introduction of the first molecular biomarkers—TERT promoter mutation and homozygous CDKN2A/B deletion—as WHO grade 3 criteria in the 5th edition of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours (WHO CNS5) published in 2021. In its Update 8, published in 2025, the cIMPACT-NOW consortium further refined the grading algorithm by clarifying the integration of these molecular markers, redefining the role of brain invasion, and proposing the inclusion of combined 1p/22q deletion as a criterion for WHO grade 2. The routine incorporation of DNA methylation profiling and targeted sequencing has been shown to alter the final tumor grade in more than 60% of cases. This review summarizes the latest advances, discusses their applicability in Algerian departments of Pathological Anatomy, Cytology, and Molecular Pathology, and highlights their implications for multidisciplinary therapeutic management.

Keywords: meningioma, WHO classification, cIMPACT-NOW, TERT, CDKN2A/B, methyloma, histoprognostic grading, Algeria.

1. Service d'Anatomie Cytologie Pathologiques et Pathologie Moléculaire, CHU Blida – Algérie. 2. Laboratoire de recherche en cancérologie. Faculté de Médecine El Mahdi SI AHMED. Université Saad Dahleb, Blida 1. Algérie.

Received: 11 May 2026

Accepted: 06 Jul 2026

Correspondance to: Mohamed GUERMI

E-mail: mohamedguermi@gmail.com

1. INTRODUCTION

Les méningiomes représentent environ 40 % des tumeurs primitives intracrâniennes et constituent ainsi la part la plus importante des prélèvements diagnostiques en neuropathologie [1,2]. En Algérie, les séries chirurgicales disponibles, notamment celles des CHU d'Annaba et de Constantine, rapportent des prédominances féminines classiques, des âges moyens de 47 à 54 ans et une proportion de méningiomes de grade I d'environ 62 %, de grade II d'environ 32 % et de grade III d'environ 6 % [3,4]. La tomodensitométrie (TDM) reste souvent le seul moyen d'imagerie disponible, l'IRM n'étant réalisée que dans 49 % des cas dans les séries les plus récentes [4].

Historiquement, le grading des méningiomes reposait exclusivement sur des critères morphologiques classiques : index mitotique, invasion cérébrale, nécrose, aspects lymphocytoides, cellularité élevée, perte totale de la différenciation tourbillonnante et macronucléole [5]. La classification OMS 2016 distinguait trois grades. La 5^e édition de la classification OMS des tumeurs du SNC (CNS5), publiée en 2021, a constitué un tournant majeur en introduisant les premiers biomarqueurs moléculaires dans le grading des méningiomes : la mutation du promoteur de TERT (pTERT) et la délétion homozygote de CDKN2A/B comme marqueurs indépendants de grade 3 [1,6].

En 2025, le consortium cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy _ Not Official WHO) a publié son « update 8 », qui affine considérablement l'algorithme de grading intégré en y incluant des paramètres

épigénétiques et chromosomiques [1]. Cette mise au point a pour objectifs de : (a) synthétiser les données scientifiques les plus récentes ; (b) discuter leur applicabilité concrète dans les services d'Anatomie Cytologie Pathologiques et Pathologie Moléculaire (ACP-PM) Algériens ; (c) détailler les conséquences de ce nouveau grading sur les décisions thérapeutiques.

2. DU GRADING HISTOLOGIQUE EXCLUSIF AU GRADING MOLÉCULAIRE

Le grading histologique conventionnel et ses limites

La classification OMS 2016 a été la première à avoir intégré les données moléculaires en introduisant le concept de diagnostic intégré. Elle distinguait trois grades histopronostiques [5]. Le grade I, dit bénin, correspond à l'absence de critères d'atypie et à moins de 4 mitoses pour 10 champs à fort grossissement ; il intéresse 80 % des méningiomes. Le grade II, ou atypique, nécessite soit 4 à 19 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, soit une invasion cérébrale, soit au moins trois des cinq critères mineurs suivants : nécrose, perte de la différenciation en Whorls, cellularité élevée, petits foyers de cellules lymphocytoïdes, nucléoles proéminents. Le grade III ou anaplasique est défini par la présence soit de plus de 20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, soit par la présence de critères de malignité franche (carcinome, sarcome, melanoma-like). Cependant, de nombreuses études ont démontré que les critères histologiques classiques sont insuffisamment reproductibles et imparfaitement corrélés au risque de récurrence réelle. Les concordances interobservateurs pour le grade II restent modestes, et certains méningiomes de grade I récidivent précocement tandis que certains méningiomes de grade II ont une évolution curieusement indolente [7]. Environ 20 % des méningiomes présentent un comportement agressif, récidivant ou progressant malgré un grading histologique initial plutôt rassurant [8].

Les marqueurs moléculaires de la CNS5 (OMS 2021)

La CNS5 a introduit deux biomarqueurs moléculaires majeurs [1, 6, 9]. Le premier est la mutation du promoteur de TERT (pTERT) notamment les mutations hotspot C228T et C250T, qui activent la télomérase et confèrent un potentiel réplicatif illimité. Cette mutation pTERT est retrouvée dans environ 5 à 10 % des méningiomes tous grades confondus et est associée à un risque de récurrence accrue, multiplié par 4 à 5, indépendamment du grade histologique [10,11]. Le second est la délétion homozygote de CDKN2A/B, correspondant à une perte biallélique du locus 9p21, qui entraîne la levée de l'inhibition du cycle cellulaire médiée par p16INK4a et p14ARF. Sa fréquence est d'environ 1 à 5 %, mais atteint 10 à 15 % dans les méningiomes de grade III. Elle constitue un biomarqueur de mauvais pronostic [6,11]. Dans la CNS5, la présence isolée de l'un ou l'autre de ces marqueurs suffit à classer un méningiome d'emblée en grade 3, y compris s'il présente une morphologie de grade 1. Ce changement a des implications cliniques considérables, car il fait basculer des tumeurs de morphologie banale dans la catégorie la plus agressive [9].

L'update 8 du cIMPACT-NOW (2025) : un nouvel algorithme intégré

L'update 8 du cIMPACT-NOW, publiée en février 2025 par Sahm et al., a suggéré plusieurs nouveautés [1]. L'invasion cérébrale n'est plus un critère indépendant ou majeur de grade 2. Elle doit être interprétée en corrélation avec le profil moléculaire. Environ 47 % des méningiomes classés grade 2 sur la seule base de l'invasion cérébrale ont été rétrogradés en grade 1 après intégration des données génétiques et épigénétiques [7]. Par ailleurs, la codélétion des bras chromosomiques 1p et 22q, associée ou non à une mutation NF2, est proposée comme critère indépendant de grade 2 pour les méningiomes de morphologie grade. Cette combinaison d'altérations est fortement corrélée à un risque accru de récurrence [1,12]. Enfin, le méthylome (profil de méthylation de l'ADN) est recommandé pour les cas ambigus, permettant, ainsi, une classification épigénétique qui surclasse la morphologie dans la prédiction du risque évolutif [7]. Il convient de rappeler que ces propositions n'ont pas encore été entérinées par l'OMS et relèvent pour l'instant de recommandations d'experts.

Les classes de méthylation et gestion des discordances

Les études de méthylome ont identifié plusieurs classes épigénétiques de méningiomes, regroupées en trois groupes pronostiques [7,11]. Le premier groupe, de bon pronostic, comprend des classes benign-1, benign-2, benign-3 et intermediate-A, avec un risque de récurrence faible. Le deuxième groupe, de pronostic intermédiaire, inclut les classes intermediate-B et hypermutot. Le troisième groupe de mauvais pronostic correspond à la classe malignant, enrichie en mutations pTERT et délétions CDKN2A/B.

En pratique routinière, des discordances peuvent survenir entre le profil de méthylation et le statut mutationnel de pTERT. Par exemple, un méningiome peut avoir une classe de méthylation de bon pronostic mais porter une mutation pTERT. Dans ce cas, les données actuelles suggèrent de surclasser le risque en raison du poids pronostique majeur de la mutation pTERT. À l'inverse, une classe maligne sans pTERT muté ni CDKN2A/B délété doit faire discuter une relecture des données moléculaires et une surveillance rapprochée, sans pour autant conclure d'emblée à un grade 3. La décision finale revient à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) intégrant clinicien et pathologiste moléculaire.

Tableau 1. Classification morpho-moléculaire des méningiomes selon l'update 8 du cIMPACT-NOW (2025).

GRADE INITIÉ	CRITÈRES MORPHOLOGIQUES (WHO)	ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES	INTERPRÉTATION INTÉGRÉE
GRADE 1 (bas grade)	< 4 mitoses / 10 HPF, pas d'atypie significative	Pas de mutation du promoteur TERT (pTERT) Pas de délétion homozygote CDKN2A/B Pas de co-délétion 1p/22q	Comportement biologique indolent 
GRADE 2 (intermédiaire)	4–19 mitoses / 10 HPF OU ≥ 3 critères atypiques	Pas de mutation pTERT Pas de délétion CDKN2A/B OU Co-délétion 1p/22q (± NF2) 	Risque accru de récurrence 
GRADE 3 (haut grade)	≥ 20 mitoses / 10 HPF OU malignité franche	Mutation du promoteur TERT (pTERT) et/ou délétion homozygote CDKN2A/B 	Comportement agressif indépendant de la morphologie 

Adapté d'après Sahm et al. Neuro-Oncology, 2025 [1] et Tauziède-Espariat et al. Annales de Pathologie, 2025 [7].

3. APPLICABILITE EN ROUTINE POUR LE PATHOLOGISTE ALGERIEN

État des lieux de la neuropathologie en Algérie

La neuropathologie algérienne fait face à plusieurs défis structurels. Le diagnostic histologique standard est réalisé essentiellement dans les CHU disposant d'un service d'ACP-PM [3,4]. L'immunohistochimie (EMA, SSTR2, Ki-67, pHH3 et récepteurs de la progestérone) est accessible dans la plupart de ces structures. En revanche, la biologie moléculaire appliquée aux tumeurs cérébrales, notamment le séquençage de pTERT et l'analyse de CDKN2A/B, reste peu déployée. Les séries locales [4] rapportent environ 32 % de méningiomes de grade II et 6 % de grade III selon les critères OMS 2007, des proportions supérieures aux données occidentales (respectivement ~18 % et ~2 %). Cette discordance peut refléter à la fois un biais de recrutement (patients opérés à un stade plus avancé) et une analyse imparfaite des critères histologiques.

Stratégie d'implémentation en trois paliers

Nous proposons une stratégie adaptée aux ressources disponibles. Le palier 1, incontournable et réalisable dans tout Service d'ACP-PM. Il comprend une évaluation rigoureuse de l'index mitotique sur au moins 10 champs à fort grossissement consécutifs, une recherche systématique des critères d'atypie (nécrose, cellules lymphocytoïdes, perte de la différenciation en Whorls, nucléoles proéminents et cellularité élevée), une évaluation standardisée de l'invasion cérébrale avec distinction entre du parenchyme cérébral englobé et une simple empreinte méningée, une immunohistochimie de base (EMA, vimentine, Ki-67, pHH3, progestérone, GFAP) et un compte rendu standardisé signalant les cas nécessitant l'envoi pour analyse moléculaire.

Le palier 2, recommandé pour les services de référence régionaux, vise à mettre en place le séquençage pTERT par PCR et séquençage Sanger ciblant les mutations C228T et C250T. L'analyse de CDKN2A/B peut être réalisée par FISH avec sonde 9p21 ou, à défaut, par immunohistochimie p16INK4a, même si cette dernière n'est pas strictement équivalente à la FISH. La faisabilité en Algérie se heurte à des contraintes de coûts des réactifs, de maintenance des séquenceurs et d'approvisionnement en consommables. Une mutualisation entre plusieurs CHU et un partenariat avec un service de référence international pourraient être des solutions transitoires. L'envoi des cas ambigus à des plateformes externes pour méthylome est également envisagé.

Le palier 3, optimal pour les centres experts, repose sur le séquençage à haut débit (panel NGS incluant NF2, AKT1, SMO, PIK3CA, TRAF7, KLF4, TERT, CDKN2A/B, SUFU, SMARCE1, BAP1), le méthylome systématique pour tout méningiome de grade 2 histologique ou discordance anatomo-clinique, et l'analyse du nombre de copies chromosomiques pour détecter la codélétion 1p/22q et les anomalies complexes.

Tableau 2. Synthèse des analyses moléculaires recommandées selon le grade histologique initial

GRADE HISTOLOGIQUE INITIAL	CONTEXTE CLINIQUE	ANALYSES MOLÉCULAIRES RECOMMANDÉES	OBJECTIF
Grade 1	Résection complète, pas d'atypie	Aucune	 Surveillance standard
Grade 1	Patient jeune (< 40 ans) ou récidive	pTERT + CDKN2A/B	 Détecter un risque élevé caché
Grade 1	Suspicion d'agressivité	Co-délétion 1p/22q ± NF2	 Réévaluer en Grade 2
Grade 2	Tous les cas	pTERT + CDKN2A/B	 Stratification pronostique
Grade 2	Cas discordants (morpho-moléculaires)	Profilage du méthylome (méthylome)	 Classification intégrée
Grade 3	Tous les cas	pTERT + CDKN2A/B + méthylome + NGS	 Caractérisation complète

L'expérience de l'hôpital Sainte-Anne : un modèle à adapter

L'étude de Tauziède-Espariat et al., menée au service de neuropathologie de l'hôpital Sainte-Anne (Paris), a inclus 71 méningiomes diagnostiqués entre septembre 2024 et avril 2025 pour lesquels un séquençage à haut débit (statut pTERT et CDKN2A/B) et un méthylome étaient réalisés selon les recommandations du cIMPACT-NOW update 8 [7]. Dans 62 % des cas (44/71), le grading a été modifié après intégration des données moléculaires et épigénétiques. Trente-cinq méningiomes ont été rétrogradés, dont 47% des méningiomes classés grade 2 sur le seul critère d'invasion cérébrale. Neuf méningiomes ont été upgradés : quatre de grade 1 vers grade 2 pour codélétion 1p/22q, deux de grade 2 vers grade 3 pour pTERT ou CDKN2A/B, et trois autres après méthylome. Ces résultats montrent que l'information moléculaire peut modifier substantiellement le grading. En contexte algérien, ce modèle suggère qu'un nombre significatif de patients pourrait bénéficier d'une désescalade thérapeutique (réduire les radiothérapies adjuvantes inutiles) ou, à l'inverse, d'une intensification justifiée.

Formation et assurance qualité

La mise en œuvre de ces recommandations nécessite une formation continue des pathologistes algériens, une participation à des programmes d'assurance qualité externes, l'organisation de tutorats dans le cadre de partenariats interuniversitaires, et la création d'un réseau national de relecture des méningiomes avec centralisation des échantillons sur une plateforme de biologie moléculaire de référence.

4. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES DU NOUVEAU GRADING

Principes généraux de prise en charge

La prise en charge des méningiomes repose sur la chirurgie, la radiothérapie et, en dernier recours, les traitements systémiques. Les décisions sont guidées par le grade OMS, la qualité de l'exérèse chirurgicale (score de Simpson) et la topographie tumorale [13,14].

Grade 1 moléculaire

Après exérèse complète (Simpson I-II), une simple surveillance clinico-radiologique par IRM est recommandée. En cas d'exérèse incomplète (Simpson III-IV), la radiothérapie stéréotaxique peut être discutée pour les reliquats évolutifs ou cliniquement symptomatiques [13]. La confirmation moléculaire de l'absence de mutation pTERT et de délétion CDKN2A/B permet de rassurer le clinicien et le patient, d'adapter le rythme de surveillance et d'éviter une irradiation abusive [14].

Grade 2 (atypique)

Le grade 2 regroupe désormais deux situations distinctes. Pour le grade 2 histologique (4–19 mitoses, ≥ 3 critères mineurs), le bénéfice de la radiothérapie adjuvante systématique reste débattu. Les recommandations du NCCN version 3.2025 [15] préconisent de discuter au cas par cas au sein d'une **RCP**, en fonction de la qualité d'exérèse, de la localisation et de l'index de prolifération (Ki-67). Pour le grade 2 moléculaire (grade 1 morphologique avec codélétion 1p/22q $\pm$ NF2), la littérature est encore pauvre pour définir la conduite optimale. Ce dernier, ayant un risque de récurrence intermédiaire, un suivi rapproché (IRM tous les 6 mois la première année puis annuelle) semble justifié. La radiothérapie adjuvante peut être discutée en cas de plusieurs facteurs de risque associés (exérèse incomplète, Ki-67 élevé, jeune âge) [1,13]. La recherche systématique de pTERT et CDKN2A/B dans tout méningiome de grade 2 est fortement recommandée car un résultat positif reclasse la tumeur en grade 3 [14].

Grade 3 (malin)

Les méningiomes de grade 3, qu'ils soient histologiques ou moléculaires, sont associés à un risque de récurrence accru à 5 ans de 50 à 90 % et à une survie globale médiane de 2 à 5 ans [13,14]. La prise en charge standard associe une chirurgie d'exérèse maximale, une radiothérapie adjuvante systématique de 54 à 60 Gy [13,15] et une surveillance par IRM. En Algérie, la disponibilité limitée des créneaux d'IRM impose d'adapter le rythme : idéalement tous les 6 mois pendant les deux premières années, mais un rythme tous les 12 mois associé à un examen clinique rapproché peut être accepté.

Traitements systémiques

Pour les méningiomes réfractaires à la chirurgie et à la radiothérapie, les options restent limitées mais quelques perspectives existent [14,16]. Les inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR peuvent être envisagés pour les méningiomes non-NF2 avec mutation AKT1/E17K. Les inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib) sont en cours d'évaluation dans les méningiomes avec perte de CDKN2A/B. Les analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide) apportent un contrôle de la maladie d'environ 30 à 40% en situation palliative [14,16]. La Lutathérapie au ^{177}Lu DOTATATE ciblant SSTR2, est une option pour les tumeurs réfractaires SSTR2-positifs après sélection par TEP au ^{68}Ga -DOTATATE [16]. Et enfin, le bévécizumab donne des taux de stabilisation de 50-60 % dans les méningiomes de grade 2-3 récidivants.

Rôle du pathologiste et communication du grading moléculaire en RCP

Le pathologiste algérien doit jouer un rôle actif dans les réunions de concertation pluridisciplinaire. Il est essentiel de communiquer clairement aux neurochirurgiens et aux radiothérapeutes la distinction entre grade histologique et grade moléculaire. Nous recommandons que le compte rendu anatomopathologique comporte deux lignes : « grade OMS selon CNS5 (histologique) » et « grade intégré après analyse moléculaire si disponible (recommandations cIMPACT-NOW) » (Fig 1).

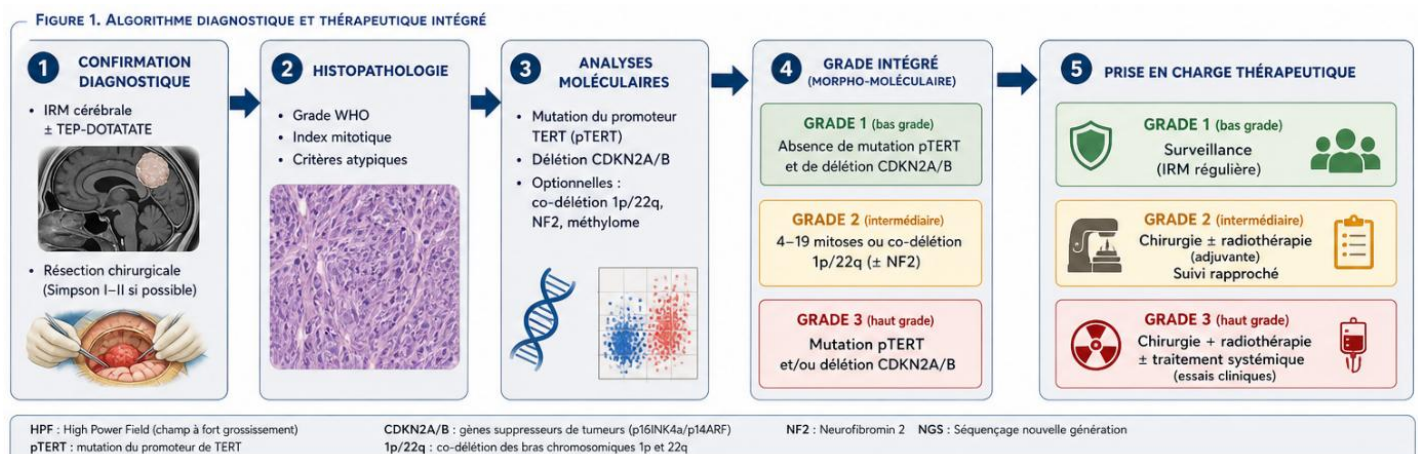


Figure 1. Algorithme décisionnel de prise en charge thérapeutique intégrant le grading moléculaire. Adapté d'après les recommandations NCCN 2025 [15], update 2025 [14] et cIMPACT-NOW update 8 [1].

5. PERSPECTIVES POUR L'ALGERIE

Épidémiologie et besoin médical

Avec une incidence estimée à environ 2 à 8 cas pour 100 000 personnes-années [8], le nombre de nouveaux méningiomes diagnostiqués annuellement en Algérie (population ~45 millions) est estimé entre 900 et 3 600 cas. La prédominance féminine (sex-ratio F/H ≈ 2-3) et l'âge moyen jeune (47-54 ans dans les séries algériennes) impliquent un impact significatif en années de vie active perdues [3,4]. L'application du nouveau grading moléculaire pourrait modifier la classification d'un nombre substantiel de patients.

Propositions concrètes pour le système de santé algérien

Nous proposons la désignation de 5 centres régionaux de référence (Alger, Blida, Oran, Sétif, Annaba) pour la neuropathologie moléculaire, dotés de plateformes de séquençage pTERT et d'analyse FISH CDKN2A/B. La centralisation de l'analyse du méthylome sur une plateforme nationale unique est souhaitable. Il est également nécessaire d'établir un registre national du méningiome incluant données histologiques, moléculaires et de suivi, pour produire des données épidémiologiques locales de qualité. La mise en place d'un programme de formation continue des pathologistes au grading moléculaire intégré. Enfin, les guides thérapeutiques algériens en oncologie médicale devraient intégrer un chapitre dédié aux méningiomes basé sur le grade moléculaire.

6. CONCLUSION

L'intégration des biomarqueurs moléculaires dans le grading des méningiomes représente une avancée déterminante. Les données 2025 du cIMPACT-NOW update 8 et les premières expériences de routine montrent que l'information moléculaire modifie le grade final dans plus de 60 % des cas. Pour le pathologiste algérien, l'enjeu est de s'approprier ces nouveaux outils de manière pragmatique et progressive, en commençant par une évaluation histologique rigoureuse, puis en développant l'accès aux analyses moléculaires ciblées. Le bénéfice clinique attendu est double : éviter des radiothérapies inutiles chez les patients à risque faible, et identifier précocement les patients à haut risque de récurrence pour une prise en charge renforcée.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Sahm F, Aldape KD, Brastianos PK, Brat DJ, Dahiya S, von Deimling A, et al. cIMPACT-NOW update 8: Refinement of the integrated classification of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2025;27(2):341-356.
2. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95. doi:10.1093/neuonc/noac202
3. Bouzid D, et al. Profil épidémiologique et histopathologique des méningiomes opérés au CHU d'Annaba. *J Algér Neurochir.* 2019;3(1):12-18.
4. Boussad A, et al. Les méningiomes intracrâniens au CHU de Constantine: une série chirurgicale de 187 cas. *Rev Algér Cancerol.* 2021;8(2):45-52.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Caveness WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
7. Tauziède-Espariat A, Sievers P, Reinhardt A, et al. Intégration des données moléculaires et épigénétiques dans le grading des méningiomes: expérience monocentrique de l'hôpital Sainte-Anne à l'ère du cIMPACT-NOW update 8. *Ann Pathol.* 2025;45(3):189-198.
8. Gousias K, Schramm J, Simon M. Meningiomas: epidemiology, histopathology, and clinical behaviour. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:191-205. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00011-6
9. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Heß K, Sill M, Schweizer L, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):682-694. doi:10.1016/S1470-2045(17)30155-9
10. Goutagny S, Nault JC, Mallet A, Henin D, Rossi JZ, Kalamirides M. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014;24(2):184-189. doi:10.1111/bpa.12110
11. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5):djv377. doi:10.1093/jnci/djv377
12. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Özdoğan K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009

13. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4-23. doi:10.3171/2014.7.JNS131644
14. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1821-1834. doi:10.1093/neuonc/noab150
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 3.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>
16. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):829-840. doi:10.1093/neuonc/not330