

Ukr Neurosurg J. 2022;28(2):3-7
doi: 10.25305/unj.243332

Сучасні погляди на рецидивування менінгіом головного мозку

Гук М.О.¹, Бандрівський М.Б.², Даневич О.О.¹, Мумлев А.О.¹, Цюрупа Д.М.³, Чуков А.А.¹, Кондратюк В.В.⁴

¹ Відділення трансфеноїдальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділення позамозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 25.10.2021
Прийнята до публікації 12.02.2022

Адреса для листування:

Бандрівський Михайло Борисович,
Інститут нейрохірургії ім. акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, email: m.bandrivskyi@
gmail.com

Менінгіоми – поширені пухлини центральної нервової системи. Прийнято вважати, що менінгіоми I ступеня злоскісності (Grade I) є «доброякісними». Однак деякі з цих пухлин мають агресивний перебіг, подібний до злоскісних пухлин. Численними спостереженнями доведено, що навіть у випадку радикального видалення пухлин останні рецидивують протягом наступних 10 років. На підставі даних молекулярних досліджень визначено підтипи менінгіом, їх поведінку, перспективу нових методів лікування та особливості прогнозування для пацієнтів. Дослідження V.E. Clark та співавт. виявило низку мутацій у NF2 менінгіомах, а саме TRAF7 (фактор 7, пов'язаний з рецептором фактора некрозу пухлини), KLF4 (фактор, подібний до Круппеля 4с), AKT1 і SMO. Установлено певну закономірність між типом мутації та локалізацією пухлин: задня черепна ямка, парасагітальна ділянка, серп, торкула і внутрішньошлуночкові відділи – втрата NF2 або хромосоми 22, риноольфакторна ділянка та середня черепна ямка – KLF4/TRAF7, риноольфакторна ділянка, тіло і малі крила основної кістки – PIK3CA, серединні відділи передньої черепної ямки та середня черепна ямка – AKT1/POLR2, риноольфакторна ділянка – SMO. Критеріями вибору в дослідженні, в якому аналізували дані 469 менінгіом відомої молекулярної підгрупи, були ступінь резекції, післяопераційне опромінення, нейровізуалізація після втручання та час до рецидиву (за його наявності). Молекулярні підгрупи менінгіом мали різні клінічні вияви протягом двох років спостереження, причому декілька агресивних підгруп (NF2, PI3K, HH, TRAF7) рецидивували із середньою швидкістю, яка у 22 рази перевищувала таку менш агресивних пухлин (KLF4, POLR2A, SMARCB1). Менінгіоми, активовані PI3K, рецидивували раніше, ніж пухлини інших груп. Потенційно агресивніша група менінгіом з мутаціями HH, NF2 і TRAF7 демонструвала високу частоту рецидивів через 60 міс спостереження (35,3, 43,7 та 36,4% відповідно), тоді як більшість рецидивів пухлин з мутаціями PI3K зареєстровано протягом перших 24 міс (75,0%).

Класифікація менінгіом за геномними мутаціями є перспективним інструментом. Її впровадження в клінічну практику дасть змогу прогнозувати агресивність менінгіом та ризик їх рецидивування, що допоможе дати точніший прогноз для пацієнтів і розробити ефективні методи терапевтичного впливу на ці пухлини.

Ключові слова: менінгіома; основа черепа; рецидивування; NF2; PI3K; HH; TRAF7; AKT3; PIK3CA; PI-K3R1; PRKAR1A.

Вступ

Менінгіоми – поширені пухлини центральної нервової системи. На їх частку припадає 36% від усіх внутрішньочерепних новоутворень [1]. Історично склалося так, що класифікація менінгіом за ступенем злоскісності ґрунтувалася на їх гістологічних особливостях (критерії ступенів ВООЗ) – мітотична активність, інвазія в мозкову речовину, спонтанний некроз. З огляду на переважання пухлин I ступеня злоскісності (Grade I) [2] менінгіоми часто вважають «доброякісними». Однак частина менінгіом Grade I має агресивніший клінічний перебіг, подібний до пухлин високого ступеня злоскісності (Grade II-III). Численними спостереженнями доведено, що навіть у випадку радикального видалення (Сімсон I-II)

10–32% пухлин Grade I рецидивують протягом наступних 10 років, що потребує додаткового пояснення з погляду молекулярної біології [3].

Таким чином, класифікація ВООЗ щодо менінгіом має обмежені кореляції між прогнозом рецидиву пухлин і ступенем видалення за шкалою Сімсона та гістологічними особливостями видалених пухлин [4]. На підставі даних недавніх молекулярних досліджень визначено підтипи менінгіом, їх поведінку, перспективу нових методів лікування та особливості прогнозування для пацієнтів.

Мета огляду – систематизувати найновіші дані літератури щодо біологічних властивостей менінгіом, визначення підтипів менінгіом за даними

Copyright © 2022 Гук М.О., Бандрівський М.Б., Даневич О.О., Мумлев А.О., Цюрупа Д.М.3, Чуков А.А., Кондратюк В.В.



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

молекулярного дослідження пухлин, впливу такого розподілу на прогноз захворювання.

Мутації менінгіом

В оновленій класифікації WHO 2016 р. щодо новоутворень центральної нервової системи наголошено на важливості визначення мутацій у пухлині для різних гістологічних підтипів менінгіом (**Таблиця**) [5].

Раніше під час дослідження менінгіом оцінювали поодинокі генетичні зміни та їх вплив на агресивність пухлини [6,7]. Делецію нейрофібрину 2 (NF2, мерлін, шванномін) можна виявити у 50–60% пацієнтів з менінгіомами, втрату 22-ї хромосоми, на якій розташований ген, що кодує NF2, – у 40–80%. NF2 – це білок, пов'язаний з клітинною мембраною, який регулює інші білки (наприклад, паксилін, актин, синтенін), що беруть участь у реконструкції цитоскелета, адгезії та міграції клітин. Втрата NF2 може запустити онкогенні шляхи, зокрема Ras/протеїнкіназу, активовану мітогенами, Notch, фосфоїнозитид 3-кіназу (PI3K)/АКТ, Hippo та mTOR [8-13].

Хоча зазначені дослідження допомогли визначити ключові драйвери мутацій у клітинах менінгіоми, вони не змогли повністю пояснити агресивність пухлин і визначити потенційні мішені для лікування [14]. Однак

усі автори вказують на цінність геномного аналізу, що дає змогу з'ясувати вплив генетичних змін на клінічну поведінку та прогресування пухлин. Завдяки генетичним дослідженням створено класифікацію пухлин за мутаціями зазначених генів. Подальші цілеспрямовані дослідження дадуть змогу виявити можливі механізми таргетного впливу на менінгіоми.

Геномні дослідження і взаємозв'язок між мутаціями та локалізацією пухлини

У сучасній літературі виявлено групу ключових геномних досліджень, які допомогли краще зрозуміти зв'язок між мутаціями та локалізацією менінгіом (**Таблиця**).

Дослідження V.E. Clark та співавт. [15] виявило низку мутацій у NF2-немутованих менінгіомах, а саме TRAF7 (фактор 7, пов'язаний з рецептором фактора некрозу пухлини (TNF)), KLF4 (фактор, подібний до Круппеля 4), АКТ1 та SMO. Досліджено 300 менінгіом із використанням генотипування у цілому геномі та секвенування екзомів у 50 випадків I та II ступеня, а також підтвердження у незалежному наборі з 250 випадків. Втрату 22-ї хромосоми виявлено у 79% пухлин, мутації в генах NF2 – у 36% пухлин. Менінгіоми з мутаціями в генах TRAF7, KLF4 та АКТ1 відрізнялись від пухлин з мутаціями в генах NF2 або SMO, що обґрунтовує розподіл менінгіом за

Таблиця. Кореляція геномних мутацій з локалізацією менінгіом

Ген	Функція гена	Локалізація менінгіоми	Джерело
NF2	Білок, зв'язаний з клітинною мембраною, який регулює інші цитоскелетні білки, що беруть участь у процесах клітинної життєдіяльності	ЗЧЯ (низький ступінь злоякісності); парасагітальна ділянка, серп, торкула та внутрішньошлуночкові відділи (високий ступінь злоякісності)	Brastianos et al., 2013; Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Abedalthagafi et al., 2016; Bi et al., 2017
TRAF7	Мультидоменний білок, регулює фактор некрозу пухлин, Е3 убіквітин-лігазу, MEK33	Риноольфакторна ділянка та СЧЯ	Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Abedalthagafi et al., 2016
KLF4	Залучений в індукованих плюрипотентних стовбурових клітинах	Риноольфакторна ділянка та СЧЯ	Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Abedalthagafi et al., 2016
АКТ1	Активация PI3K/АКТ	Серединні відділи ПЧЯ і СЧЯ	Brastianos et al., 2013; Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Abedalthagafi et al., 2016
SMO	Активация Hedgehog	Риноольфакторна ділянка	Brastianos et al., 2013; Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Abedalthagafi et al., 2016
PIK3CA	Активация PI3K/АКТ	Риноольфакторна ділянка, тіло та малі крила основної кістки	Abedalthagafi et al., 2016
POLR2	Регулятор взаємодії ДНК-полімерази з фактором транскрипції 2В під час преініціації утворення комплексу	Серединні відділи ПЧЯ і СЧЯ	Clark et al., 2016

Примітка: ЗЧЯ – задня черепна ямка; ПЧЯ – передня черепна ямка; СЧЯ – середня черепна ямка.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній – у кольорі.

локалізацією. Мутації в генах TRAF7, KLF4, AKT1 та SMO зареєстровано відповідно у 25,0, 10,3, 12,7 та 3,7% менінгіом.

TRAF7 – це багатодоменний білок, що використовує копротеїни, такі як MEKK3, які регулюють передачу сигналів по шляху TNF, діючи як лібіаза убіквітину E3, що вибірково позначає білки для деградації.

KLF4 вважають одним із ключових факторів транскрипції, який бере участь в індукції плюрипотентних стовбурових клітин. Мутація пептиду E17 K у гені AKT1 призводить до активації PI3K/AKT, мутації в гені SMO – до активації Hedgehog (HH).

Установлено певну закономірність між типом мутації та локалізацією пухлин (**Рис. 1**).

Це дослідження допомогло виявити взаємозв'язок між мутаціями в генах пухлини з її локалізацією.

Ще одне геномне дослідження 17 пухлин підтвердило наявність мутацій AKT1 та SMO у генах менінгіом [16]. Важливим є те, що навіть невелика кількість мутацій, виявлених у генах менінгіом, суттєво впливає на розвиток пухлин. Менінгіоми високих градацій мали середній рівень SCNA (somatic copy-number alterations) (12,3%) і більший вміст хромотрипсину (великі хромосомні перебудови). Такі зміни раніше виявлено у пацієнтів з агресивними формами раку.

Дослідження V.E. Clark та співавт. [17] виявило значення POLR2A (РНК-полімераза II субодиниця А) та інших мутацій у генах менінгіом. Менінгіоми з POLR2A мутаціями частіше локалізувалися в серединних відділах передньої черепної ямки та середній черепній ямці. Наявність цієї мутації виявлено лише в доброякісних пухлинах. Подальше дослідження показало, що POLR2A змінює сигнальні шляхи WNT і фактори транскрипції. Виявлено інші гени у менінгіомах, зокрема SMARCB1 (пов'язаний із SWI/SNF матрикс-залежним актинозалежним регулятором члена 1 підродини хроматину В), AKT3, PIK3CA,

PI-K3R1, PRKAR1A (протеїнкіназа CAMP-залежна регулятивна субодиниця типу Іа) та SUFU (супресор злитих гомологів). Установлено, що «ділянки супер-підсилювача», тобто геномні регіони з високим рівнем ацетилювання гістону 3 лізину 27, підтримують низку факторів, задіяних у регуляції транскрипції і в злоякісно трансформованих клітинах пухлин у широких сегментах менінгіом, такі як білки FOX, HDAC, KLF2, KLF4, WNT і BCL2. Зазначені фактори є одними з основних регуляторів розвитку та передачі сигналів ембріональних стовбурових клітин. Отже, це дослідження доводить, що менінгіоми можуть походити від ембріональних стовбурових клітин або їх попередників.

Групи менінгіом та їх рецидивування

Критеріями вибору в дослідженні M.W. Youngblood та співавт. [2], в якому аналізували дані 469 менінгіом відомої молекулярної підгрупи, були ступінь резекції, післяопераційне опромінення, нейровізуалізація після втручання та час до рецидиву (за його наявності).

Молекулярні підгрупи менінгіом мали різні клінічні вияви протягом двох років спостереження, причому декілька агресивних підгруп (NF2, PI3K, HH, TRAF7) рецидивували із середньою швидкістю, яка у 22 рази перевищувала таку менш агресивних пухлин (KLF4, POLR2A, SMARCB1). Менінгіоми, у яких активований сигнальний шлях PI3K, рецидивували раніше, ніж пухлини інших груп. Серед менінгіом низького ступеня злоякісності (Grade I) пухлини з мутаціями HH і TRAF7 мали підвищений рівень рецидиву порівняно з іншими підгрупами. Також виявлено, що рецидивування пухлин з NF2 асоціювалося з чоловічою статтю та збільшенням вмісту Ki-67.

Середня тривалість спостереження становила 54,2 міс. Загальний коефіцієнт рецидивування за два роки – 12,0%, зокрема 7,4% у пухлин низького ступеня злоякісності (Grade I) та 33,3% у менінгіом високого ступеня злоякісності (Grade II-III).

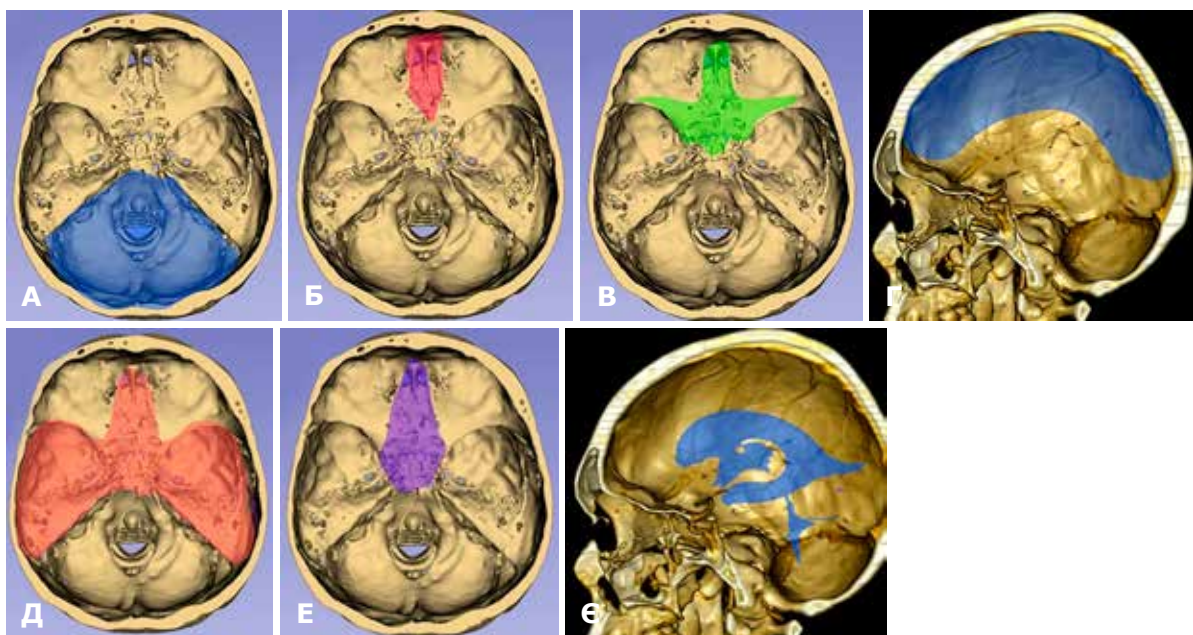


Рис. 1. Локалізація пухлини відповідно до мутації певних генів: А, Г, Е – NF2; Б – SMO; В – PIK3CA; Д – KLF4 і TRAF7; Е – AKT1 та POLR2

У чотирьох групах мутацій менінгіом (Grade I-III) показники рецидиву через два роки були такими: HH (17,4%, 4 із 23), NF2 (16,8%, 26 із 155), PI3K (9,5%, 6 із 63) і TRAF7 (14,7%, 5 із 34). Серед 75 менінгіом з мутаціями KLF4, POLR2A та SMARCB1 зареєстровано лише один випадок рецидиву. Таким чином, у першій групі (HH, NF2, PI3K, TRAF7) рецидив мав місце у 21,9 разу частіше, ніж у другій (KLF4, POLR2A, SMARCB1) протягом однакового періоду.

Потенційно агресивніша група менінгіом з мутаціями HH, NF2 і TRAF7 демонструвала високу частоту рецидивів через 60 міс спостереження (35,3, 43,7 та 36,4% відповідно), тоді як більшість рецидивів пухлин з мутаціями PI3K зареєстровано протягом перших 24 міс (75,0%). Середній час до появи рецидиву пухлин PI3K становив 17,4 міс, що суттєво відрізнялося від середнього показника (40,0 міс) для усіх не-PI3K менінгіом. Сильний взаємозв'язок між середнім часом до рецидиву і PI3K зберігався навіть, коли враховували лише тотально видалені пухлини та менінгіоми Grade I. Автори не встановили залежності між середнім часом до рецидиву та рівнем злоякісності (Grade), обсягом видалення, індексом Ki-67, локалізацією пухлини. Це доводить, що активація мутацій PI3K є предиктором раннього рецидивування, незалежно від інших прогностичних клінічних даних.

Автори спостерігали рецидивування у менінгіом з мутацією POLR2A ($n = 3$; діапазон часу до появи рецидиву – від 39 до 91 міс), що свідчить про те, що ці пухлини мають тенденцію до рецидивування

пізніше за інші групи. Результати дослідження дають підставу припустити, що менінгіоми з мутацією в гені PI3K зазвичай рецидивують раніше, у гені POLR2A – пізніше, а менінгіоми з мутаціями в генах HH, NF2 та TRAF7 мають стабільні темпи збільшення рецидивування з часом (**Рис. 2**).

Висновки

У рутинній нейрохірургічній практиці прийнято вважати, що менінгіоми Grade II та Grade III є агресивнішими, хоча ранні рецидиви менінгіом Grade I не сприймаються як казуїстичні. Сучасні молекулярні дослідження ідентифікували мутації в генах менінгіом Grade I з агресивнішим клінічним перебігом.

Класифікація менінгіом за геномними мутаціями є перспективним інструментом. Її впровадження в клінічну практику дасть змогу прогнозувати агресивність менінгіом та ризик їх рецидивування, що допоможе дати точніший прогноз для пацієнтів та розробити ефективні методи терапевтичного впливу на ці пухлини.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Етичні норми

Стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не потрібно.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки

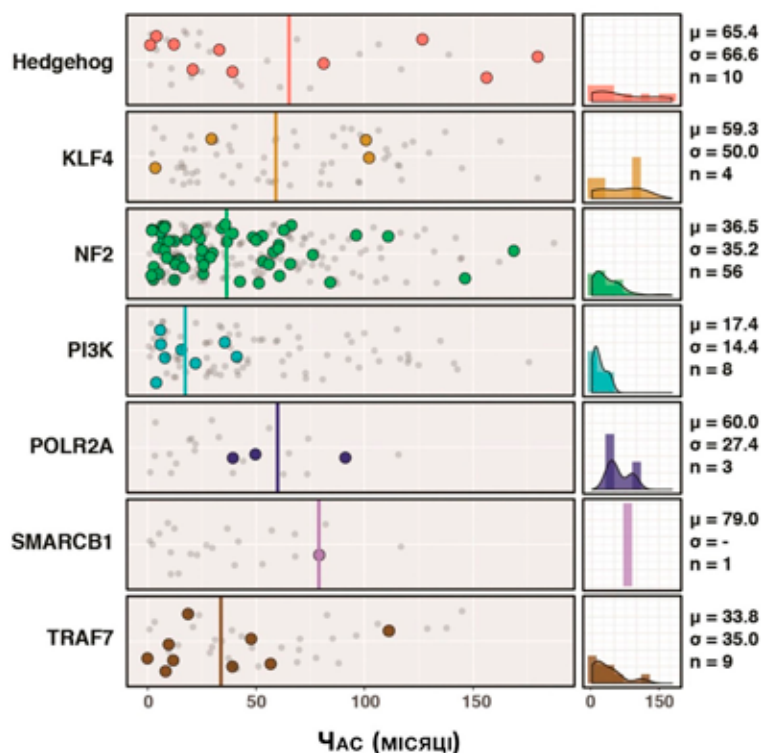


Рис. 2. Час рецидивування менінгіом. Наведено час появи рецидиву (кольорові крапки) або останнього МРТ-дослідження без рецидивування (сірі крапки). Середні значення для кожної групи показано суцільними лініями. Графіки щільності рецидивування наведено праворуч разом із середнім значенням (μ), стандартним відхиленням (σ) та кількістю рецидивів (n) [2]

Список літератури

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189
2. Youngblood MW, Miyagishima DF, Jin L, Gupte T, Li C, Duran D, Montejo JD, Zhao A, Sheth A, Tyrtova E, Özdoğan K, Iacoangeli F, Peyre M, Boetto J, Pease M, Avşar T, Huttner A, Bilguvar K, Kilic T, Pamir MN, Amankulor N, Kalamarides M, Erson-Omay EZ, Günel M, Moliterno J. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol.* 2021 May 5;23(5):783-794. doi: 10.1093/neuonc/noaa226
3. Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg.* 1983 Jan;58(1):51-6. doi: 10.3171/jns.1983.58.1.0051
4. Mansouri A, Klironomos G, Taslimi S, Kilian A, Gentili F, Khan OH, Aldape K, Zadeh G. Surgically resected skull base meningiomas demonstrate a divergent postoperative recurrence pattern compared with non-skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2016 Aug;125(2):431-40. doi: 10.3171/2015.7.JNS15546
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1
6. Karsy M, Guan J, Cohen A, Colman H, Jensen RL. Medical Management of Meningiomas: Current Status, Failed Treatments, and Promising Horizons. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Apr;27(2):249-60. doi: 10.1016/j.nec.2015.11.002
7. Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol.* 2018 Feb;14(2):106-115. doi: 10.1038/nrneurol.2017.168
8. Hamaratoglu F, Willecke M, Kango-Singh M, Nolo R, Hyun E, Tao C, Jafar-Nejad H, Halder G. The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2006 Jan;8(1):27-36. doi: 10.1038/ncb1339
9. James MF, Han S, Polizzano C, Plotkin SR, Manning BD, Stemmer-Rachamimov AO, Gusella JF, Ramesh V. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Mol Cell Biol.* 2009 Aug;29(15):4250-61. doi: 10.1128/MCB.01581-08
10. James MF, Stivison E, Beauchamp R, Han S, Li H, Wallace MR, Gusella JF, Stemmer-Rachamimov AO, Ramesh V. Regulation of mTOR complex 2 signaling in neurofibromatosis 2-deficient target cell types. *Mol Cancer Res.* 2012 May;10(5):649-59. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0425-T
11. Mei Y, Du Z, Hu C, Greenwald NF, Abedalthagafi M, Agar NYR, Dunn GP, Bi WL, Santagata S, Dunn IF. Osteoglycin promotes meningioma development through downregulation of NF2 and activation of mTOR signaling. *Cell Commun Signal.* 2017 Sep 18;15(1):34. doi: 10.1186/s12964-017-0189-7
12. Morrison H, Sperka T, Manent J, Giovannini M, Ponta H, Herrlich P. Merlin/neurofibromatosis type 2 suppresses growth by inhibiting the activation of Ras and Rac. *Cancer Res.* 2007 Jan 15;67(2):520-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1608
13. Rong R, Tang X, Gutmann DH, Ye K. Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor merlin inhibits phosphatidylinositol 3-kinase through binding to PIKE-L. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Dec 28;101(52):18200-5. doi: 10.1073/pnas.0405971102
14. Karsy M, Guan J, Cohen A, Colman H, Jensen RL. Medical Management of Meningiomas: Current Status, Failed Treatments, and Promising Horizons. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Apr;27(2):249-60. doi: 10.1016/j.nec.2015.11.002
15. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozdoğan K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yilmaz S, Günel JM, Carrión-Grant G, Yilmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, Ceyhan E, Atik AF, Bayri Y, Bai H, Kolb LE, Hebert RM, Omay SB, Mishra-Gorur K, Choi M, Overton JD, Holland EC, Mane S, State MW, Bilgüvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeyer JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kiliç T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Günel M. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077-80. doi: 10.1126/science.1233009
16. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palescandolo E, Van Hummelen P, Ducar MD, Raza A, Sunkavalli A, Macconail LE, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Hahn WC, Dunn IF, Beroukhi R. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet.* 2013 Mar;45(3):285-9. doi: 10.1038/ng.2526
17. Clark VE, Harmancı AS, Bai H, Youngblood MW, Lee TI, Baranoski JF, Ercan-Sencicek AG, Abraham BJ, Weintraub AS, Hnisz D, Simon M, Kirschek B, Erson-Omay EZ, Henegariu O, Carrión-Grant G, Mishra-Gorur K, Durán D, Goldmann JE, Schramm J, Goldbrunner R, Piepmeyer JM, Vortmeyer AO, Günel JM, Bilgüvar K, Yasuno K, Young RA, Günel M. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat Genet.* 2016 Oct;48(10):1253-9. doi: 10.1038/ng.3651