

CODÉLÉTION DES CHROMOSOMES 1P ET 19Q PAR FISH SUR COUPE PARAFFINÉE

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Société, établissement ou organisme demandeur :

Centre universitaire de santé McGill

1.2 Date de demande d'examen : 29 juin 2012

1.3 Date de l'avis : 2 avril 2013

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie :

Analyse de la codéléction des chromosomes 1p et 19q par FISH- *Fluorescent In Situ Hybridization* (del(1p/19q)). Le code 50719¹ du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale est utilisé actuellement par au moins un établissement québécois qui procède à cette analyse².

2.2 Description brève de la technologie :

La FISH permet d'analyser visuellement la balance des locus/chromosomes au moyen de la microscopie à fluorescence [Fontaine *et al.*, 2008]. Dans ce cas-ci, l'analyse de l'intégrité des chromosomes 1p et 19q repose sur l'appariement d'une sonde fluorescente spécifique à chacun d'eux et d'une autre, spécifique à des chromosomes contrôles (1q et 19p) (voir la figure 1).

¹ FISH ou Prins sur noyau interphasique anomalie chromosomique de structure.

² http://www.chumontreal.com/laboratoires/index.php?option=com_content&view=article&id=1895%3Atumeurs-cerebrales--fish&catid=44%3Aanalysespatho&Itemid=58 (consulté le 24 janvier 2013).

Figure 1. Analyse du chromosome 19q par FISH

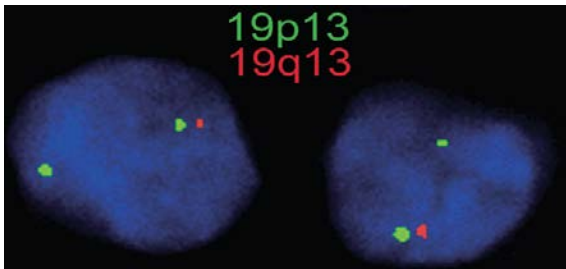


Figure adaptée de Horbinski *et al.*, 2011

2.3 Société ou développeur : Dr Marie-Christine Guiot, pathologiste au CUSM, selon le protocole original publié par [Brat *et al.*, 2004]³.

Prétraitement des lames : Vysis Paraffin Pretreatment kit I (Laboratoires Abbott, Limitée).

Sondes : Vysis 1p36/1q25 and 19q13/19p13 FISH Probe Kit (Laboratoires Abbott, Limitée).

2.4 Licence(s) : licences d'établissement octroyées par Santé Canada à Laboratoires Abbott, Limitée (#210).

2.5 Brevet, le cas échéant :

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) :

Prétraitement des lames

Homologation Santé Canada : FISH SPECIMEN PRETREATMENT REAGENT KIT # 79946 (Abbott Molecular Inc.)

Sondes

Homologation Santé Canada : VYSIS 1P36/1Q25 AND 19Q13/19P13 FISH PROBE KIT #81666 (Abbott Molecular Inc.)

2.7 Valeur pondérée : 493,58 (code 50719 : 155,0).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés :

Personnes atteintes d'un oligodendrogliome (ODG).

3.2 Description de la ou des maladies visée(s):

Selon le Registre central américain des tumeurs cérébrales (CBTRUS), 90 828 cas de gliomes primaires ont été diagnostiqués aux États-Unis entre 2005 et 2009, représentant 80 % des tumeurs malignes primaires du cerveau et du système nerveux central [Dolecek *et al.*, 2012]. L'ODG compte pour 6,2 % des cas. L'incidence annuelle de l'ODG est de 0,3 cas par 100 000 personnes. Selon la classification de l'OMS, publiée en 2007, regroupant les gliomes en quatre grades (OMS I à IV), les ODG purs et mixtes (oligoastrocytomes) sont de grade OMS II ou III, dépendamment s'il s'agit d'une forme anaplasique :

³ Communication électronique personnelle avec Dr Marie-Christine Guiot (9 janvier 2013).

oligodendrogliomes anaplasiques (OA) et oligoastrocytomes anaplasiques (OAA) [Louis *et al.*, 2007]. Le taux de survie à cinq ans est de 79,1%. Bien que la quasi-totalité des patients décèdent de leur maladie, l'évolution biologique des ODG est généralement moins rapide que celle des astrocytomes de grades similaires; la médiane de survie globale postopératoire varie entre 3 ans et 17 ans [Koeller et Rushing, 2005].

3.3 Nombre de patients visés :

Le CUSM, par le biais du demandeur, rapporte faire 80 diagnostics d'ODG par année. Le volume d'analyses attendu pour les trois prochaines années a été estimé à 300 analyses, soit environ 100 par année. Cette analyse est aussi sur la liste des analyses offertes par le CHUM.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant) :

Radio-oncologie, hémato-oncologie et neuropathologie.

3.5 Modalités d'administration du test :

Spécimens de résection chirurgicale ou biopsique, dont les tissus sont fixés au formaldéhyde et enrobés en paraffine.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique :

Unique (pronostic) et complémentaire (diagnostic). Le répertoire actuel contient plusieurs analyses par FISH.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle :

La FISH est la technique qui a été utilisée dans l'évaluation de la valeur pronostique du statut 1p/19q dans deux essais randomisés (ECR) de phase III internationaux. Wick et ses collaborateurs (2009) ont utilisé l'amplification en multiplex de sondes hybridées et ligasées (MLPA - *Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification*). Les autres techniques sont la perte d'hétérozygotie (LOH - *loss of heterozygosity*) par l'analyse des séquences microsatellites tumorales et constitutives au moyen de la PCR et l'hybridation génomique comparative [Fontaine *et al.*, 2008]. Bien que le statut del (1p/19q) soit reconnu comme une signature génétique des ODG [Reifenberger *et al.*, 1994], la classification histologique demeure l'étalon or relativement au diagnostic de ceux-ci [Weller, 2011].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie :

Le statut 1p/19q déterminé par FISH est utilisé dans la confirmation diagnostique des ODG et comme facteur pronostic et prédictif relativement à une stratégie thérapeutique incluant de la chimiothérapie (CT) [Fontaine *et al.*, 2008]. La FISH offre l'avantage de pouvoir mettre en évidence les délétions chromosomiques à partir d'échantillons ne contenant que de 20 % à 30 % de cellules tumorales [Perry *et al.*, 2003]. Les tissus de tumeurs cérébrales étant habituellement fixés au formaldéhyde et conservés en bloc de paraffine, la FISH peut être réalisé simplement et rapidement sur ce type d'échantillons, et ce, peu importe l'âge des tissus [Jha *et al.*, 2011; Woehrer *et al.*, 2011].

4.4 Le coût de la technologie et des options :

L'examen des lames requiert un microscope à fluorescence équipé avec les filtres adéquats (Carl Zeiss Canada). De plus, étant donné que le signal fluorescent disparaît avec le temps,

un système de photo documentation adéquat est requis relativement à l'archivage des données. Le coût des équipements et des trousseaux n'est pas connu.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique (validité et utilité cliniques) et la validité analytique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Ne s'applique pas.

5.1.2 Valeur pronostique et prédictive

Bénéfices de survie et optimisation du traitement associés au statut del(1p/19q)

Trois ECR de phase III ont démontré que les patients atteints d'un ODG anaplasique pur ou mixte (OA ou OAA) et confirmés de statut del(1p et 19q) vivent plus longtemps, et ce, peu importe qu'ils aient été traités avec de la radiothérapie (RT), de la chimiothérapie (CT) incluant un agent alkylant ou les deux [Cairncross *et al.*, 2012; van den Bent *et al.*, 2012; Wick *et al.*, 2009]. Deux de ces ECR ont utilisé le FISH relativement à l'analyse du statut del(1p/19q) : l'étude RTOG 9402 et l'étude EORTC 26951, dont les résultats à long terme ont été publiés récemment.

L'étude RTOG 9402, dont l'objectif principal était l'évaluation de la survie globale (SG), a recruté et assigné 291 patients à recevoir un traitement adjuvant de RT seule ou de chimioradiothérapie, incluant le PCV [procarbazine, lomustine (CCNU) et vincristine] suivi par la RT. En tout, 46 % des patients étaient de statut del(1p/19q). Comparativement aux patients de statut wt (1p/19q), ceux-ci ont bénéficié d'une survie globale améliorée, qu'ils aient reçu le traitement combiné (14,7 ans vs 2,6 ans, respectivement; $p < 0,001$) ou la RT seule (7,3 ans vs 2,7 ans, respectivement; $p < 0,001$). Ces constatations sont également vraies concernant la survie sans progression (SSP) (voir le tableau 1).

L'étude EORTC 26951, dont le plan était très similaire à celui de l'étude RTOG 9402, appuie les conclusions de celle-ci (voir le tableau 1). Des différences ont été constatées notamment au niveau du protocole d'irradiation et du régime de PCV.

En résumé, le statut del(1p/19q), évalué au moyen du FISH, possède une valeur pronostique intrinsèque et permet de prédire un bénéfice significatif de SSP et de SG lorsque le PCV est ajouté à la RT comparativement au traitement de RT seule chez des patients atteints d'un ODG anaplasique pur ou mixte.

5.1.3 Valeur diagnostique

En 2007, Kros et ses collaborateurs ont publié une étude qui démontre que le diagnostic d'un OA ou d'un OAA est sujet à une variation interobservateur. À partir d'échantillons obtenus de l'étude internationale EORTC 26951 mentionnée ci-dessus, 9 neuropathologistes ont indépendamment revu le diagnostic original de 114 patients sans avoir accès à des données cliniques supplémentaires. Dans 52 % des cas d'OA (46/89), le panel a confirmé le diagnostic original par consensus alors que seulement 2 des 25 diagnostics originaux d'OAA ont obtenu cette confirmation (8 %). Donc, l'évaluation du statut 1p/19q semble être une information utile à la consolidation d'un diagnostic d'ODG anaplasique, surtout en présence d'une forme mixte (OAA).

Toutefois, l'utilité d'évaluer la codélétion des chromosomes 1p et 19q en tant que marqueur diagnostique de l'ODG est controversée [Woehrer *et al.*, 2011; Gadji *et al.*, 2009]. La possibilité d'identifier ce type tumoral uniquement sur la base du statut 1p/19q a déjà été suggérée [Walker *et al.*, 2005]. Toutefois, le statut del (1p/19q) n'est pas une caractéristique absolue du phénotype ODG.

En 2008, Fontaine et ses collaborateurs ont révisé la corrélation entre le diagnostic d'ODG et le statut del(1p/19q). Parmi les 33 études révisées, incluant 2666 patients, une codélétion des chromosomes 1p et 19q a été confirmée dans 63 % et 29 % des cas d'ODG et de tumeurs mixtes, respectivement, de grades II et III confondus. Selon les auteurs, malgré une forte corrélation entre le statut del (1p/19q) et le phénotype ODG constatée dans la majorité des études, les taux de faux négatifs sont trop élevés pour exclure le diagnostic ODG uniquement sur la base du statut 1p/19q (39 % pour les ODG purs et 76 % pour les tumeurs mixtes).

En résumé, l'information apportée par le statut des chromosomes 1p et 19q aide à clarifier le diagnostic effectué selon les critères morphologiques établis par la classification 2007 de l'OMS [Louis *et al.*, 2007], surtout en présence de tumeurs mixtes, et aide à orienter un traitement.

Tableau 1. Valeurs pronostiques et prédictives du statut del (1p/19q) évalué par FISH

Étude	Plan de l'étude	1p/19q* (codélétion)	Valeur pronostique Del (1p/19q) vs wt (1p/19q)	Valeur prédictive del 1p/19q
Essais cliniques randomisés de phase III				
RTOG 9402 Cairncross <i>et al.</i> , 2012	RT vs RT+PCV. N = 291, > 18 ans, OA (52 %) et OAA (48 %)†. Suivi médian de 11,3 ans.	N = 263 (OA vs OAA : 76 % vs 24 %; p < 0,001)	RT+PCV SG : 14,7 ans vs 2,6 ans HR : 0,36; p < 0,001 SSP : 8,4 ans vs 1,2 an HR : 0,38; p < 0,001 RT SG : 7,3 ans vs 2,7 ans HR : 0,40; p < 0,001 SSP : 2,9 ans vs 1,0 an HR : 0,50; p < 0,001	RT+PCV vs RT SG : 14,7 ans vs 7,3 ans, HR : 0,51; p = 0,007 (multivarié). SSP : 8,4 ans vs 2,9 ans, HR : 0,47; p < 0,001.
EORTC 26951 Van den Bent <i>et al.</i> , 2012	RT vs RT+PCV. N = 368, 16-70 ans, OA (73 %) et OAA (27 %). Suivi de 140 mois.	N = 316 (OA et OAA : 25 %)	SG : 123 mois vs 23 mois, HR : 0,39; p = nd. SSP : 76 mois vs 11 mois, HR : 0,36; p = nd.	RT+PCV vs RT SG : NA vs 112 mois, HR : 0,56; p = 0,059 SSP : 157 mois vs 50 mois, HR : 0,42; p = 0,002

Abréviations : HR : hazard ratio (analyse en univarié à moins d'indications contraires); N : nombre de patients; NA : non atteinte; nd : non disponible; OA : oligodendrogliomes anaplasiques ; OAA : oligoastrocytomes anaplasiques; PCV : procarbazine, lomustine (CCNU) et vincristine; RT : radiothérapie; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; wt : wild type.

*Le nombre de patients dont le statut 1p/19q a été déterminé au moyen du FISH.

† L'auteur divise la catégorie OAA en trois catégories selon la dominance d'un autre type histologique : oligodendrogliome à 22%, astrocytome à 13 % et sans dominance à 13 %.

Tel que démontré précédemment, la codeletion des chromosomes 1p et 19q est considérée comme un facteur pronostic important pour les patients atteints d'un ODG, particulièrement dans les cas avec anaplasie (OMS III). L'évaluation du statut 1p/19q à partir de coupes en paraffine par FISH est une technique classique [Stock *et al.*, 1993], qui est utilisée comme facteur de stratification dans plusieurs ECR de phase III présentement en cours, notamment l'étude EORTC 26053-22054⁴, dont le but est de comparer l'efficacité du témozolomide (TMZ) ou de la RT chez des patients atteints d'un gliome de bas grade (OMS II). L'objectif primaire est d'évaluer la SSP à cinq ans. Les autres sont les études EORTC 26053-22054 CATNON⁵ et EORTC 26081-NCCTG N0577 CODEL⁶, dont les objectifs sont de vérifier l'efficacité du TMZ + RT uniquement chez les patients atteints d'un gliome OMS III de statut wt (1p/19q) et del (1p/19q), respectivement.

Aucune étude ayant comparé les valeurs pronostiques du statut 1p/19q évalué par FISH à d'autres méthodes n'a été repérée.

5.2 Validité clinique

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Sensibilité	X		
Spécificité	X		
Valeur prédictive positive (VPP)	X		
Valeur prédictive négative (VPN)	X		
Rapport de vraisemblance (LR)		X	
Courbe ROC		X	
Exactitude		X	

Sensibilité, spécificité, VPP et VPN : Horbinski et ses collaborateurs [2012] ont évalué l'issue clinique de 111 ODG selon que le statut 1p/19q ait été évalué par FISH ou par la PCR LOH. Concernant les tumeurs de grade III, une meilleure stratification des données de survie a été obtenue lorsque le statut 1p/19q a été déterminé avec la PCR LOH ($p < 0,0001$) plutôt qu'avec le FISH ($p = 0,02$). Donc, la PCR LOH a été utilisée comme méthode de référence afin de comparer la validité des deux méthodes. Deux ratios d'interprétation du FISH ont été utilisés (le ratio original : 0,87 et un ratio plus restrictif : 0,75). Selon le ratio original, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la NPV du FISH ont été calculées à 98,5 %, 56,5 %, 76,2 % et 96,3 %, respectivement. Selon le ratio plus restrictif, ces valeurs ont été calculées à 93,9 %, 67,4 %, 80,3 % et 88,6 %, respectivement.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Termes	Présence	Absence	Sans objet
Répétabilité		X	
Reproductibilité		X	
Sensibilité analytique		X	
Spécificité analytique		X	
Effet de matrice		X	
Concordance	X		
Corrélation	X		
Autres selon le type de test			

⁴ <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00182819> (consulté le 12 janvier 2013).

⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00626990> (consulté le 12 janvier 2013).

⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00887146> (consulté le 12 janvier 2013).

Concordance et corrélation entre les tests :

À partir d'une série de 40 gliomes d'histologie et de grades différents, Jha et ses collaborateurs [2011] ont observé une concordance de 92,5 % et de 82,5 % entre le FISH et la PCR LOH relativement aux statuts des chromosomes 1p et 19q respectivement. Les coefficients de corrélation kappa ont été de 0,85, de 0,56 et de 0,66 relativement aux statuts des chromosomes 1p, 19q et 1p/19q, respectivement. Horbinski et ses collaborateurs [2012] ont observé une concordance de 81 % entre le FISH et la PCR LOH.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) a publié des lignes directrices quant à la prise en charge de patients atteints de gliomes malins [Stupp *et al.*, 2010]. Concernant le statut 1p/19q, le groupe de travail reconnaît sa valeur pronostique et recommande le test comme outil pour valider le diagnostic d'ODG. Aucune technique n'est proposée.

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a publié un rapport concernant la pertinence clinique de plusieurs marqueurs tumoraux. Selon le NCCN, la pertinence clinique de déterminer le statut 1p/19q est appuyée par un haut niveau de preuve (niveau I), notamment en raison de sa valeur pronostique démontrée dans les cas d'ODG. Bien que d'autres tests aient une validité analytique démontrée, le NCCN recommande l'utilisation du FISH [Febbo *et al.*, 2011].

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines :

Aucune étude n'a été repérée.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois :

Aucune étude d'impact économique ou de coût-bénéfice n'a été repérée.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) :

L'assurance-qualité est un enjeu important. Relativement à l'interprétation des résultats, la définition d'un ratio de délétion standard est requise [Woehrer *et al.*, 2011].

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Codélétion des chromosomes 1p et 19q par FISH sur coupe paraffinée

Le statut de la technologie diagnostique :

☒ **Établie**

☐ **Innovatrice**

☐ **Expérimentale** (pour la recherche uniquement)

☐ **Remplacement de la technologie :** _____ **qui devient obsolète**

La recommandation de l'INESSS :

☒ **Avis de recommandation d'introduction**

L'analyse devrait porter le nom de « Codélétion des chromosomes 1p et 19q (toutes techniques confondues) »; réévaluer la valeur pondérée en ce sens.

☐ **Avis de refus d'introduction**

☐ **Avis de réévaluation**

La décision de l'INESSS quant aux travaux indiqués, le cas échéant :

☐ **Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon**

☐ **Décision de production d'un guide d'usage optimal**

☐ **Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance**

☐ **Aucun**

RÉFÉRENCES

- Brat DJ, Seiferheld WF, Perry A, Hammond EH, Murray KJ, Schulsinger AR, et al. Analysis of 1p, 19q, 9p, and 10q as prognostic markers for high-grade astrocytomas using fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays from Radiation Therapy Oncology Group trials. *Neuro Oncol* 2004;6(2):96-103.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013 Jan 20;31(3):337-43;
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14(Suppl 5):v1-49.
- Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(Suppl 5):S1-32.
- Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C, Paquis V, Frenay M. [Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):595-604.
- Gadji M, Fortin D, Tsanaclis AM, Drouin R. Is the 1p/19q deletion a diagnostic marker of oligodendrogliomas? *Cancer Genet Cytogenet* 2009;194(1):12-22.
- Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: clinical lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade. *Brain Pathol* 2011;21(1):57-73.
- Horbinski C, Nikiforova MN, Hobbs J, Bortoluzzi S, Cieply K, Dacic S, Hamilton RL. The importance of 10q status in an outcomes-based comparison between 1p/19q fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction-based microsatellite loss of heterozygosity analysis of oligodendrogliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71(1):73-82.
- Jha P, Sarkar C, Pathak P, Sharma MC, Kale SS, Gupta D, et al. Detection of allelic status of 1p and 19q by microsatellite-based PCR versus FISH: limitations and advantages in application to patient management. *Diagn Mol Pathol* 2011;20(1):40-7.
- Koeller KK et Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25(6):1669-88.
- Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Zheng PP, Collins VP, Figarella-Branger D, et al. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization For Research and Treatment of Cancer Trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66(6):545-51.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathol* 2007;114(2):97-109.

- Perry A, Fuller CE, Banerjee R, Brat DJ, Scheithauer BW. Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: preliminary observations in 287 gliomas and oligodendroglioma mimics. *Front Biosci* 2003;8:a1-9.
- Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994;145(5):1175-90.
- Stock C, Ambros IM, Mann G, Gadner H, Amann G, Ambros PF. Detection of 1p36 deletions in paraffin sections of neuroblastoma tissues. *Genes chromosomes cancer* 1993;6(1):1-9.
- Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v190-3.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):344-50
- Walker C, du Plessis DG, Joyce KA, Fildes D, Gee A, Haylock B, et al. Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. *Ann Neurol* 2005;57(6):855-65.
- Weller M. Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma. *Swiss medical weekly* 2011;141:w13210.
- Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5874-80.
- Woehrer A, Sander P, Haberler C, Kern S, Maier H, Preusser M, et al. FISH-based detection of 1p 19q codeletion in oligodendroglial tumors: procedures and protocols for neuropathological practice - a publication under the auspices of the Research Committee of the European Confederation of Neuropathological Societies (Euro-CNS). *Clin Neuropathol* 2011;30(2):47-55.