

## Abstract

**Background.** Glioma is the most common primary brain tumor in Indonesia, especially in adult. Recent study in genetic and epigenetic revealed that isocitrate dehydrogenase (IDH) gene mutation plays an important role in pathogenesis and prognosis of glioma. Thus, in 2016, the World Health Organization grade glioma not only based on morphology, but also IDH mutations. Recently, IDH mutations in glioma serve as targeted therapy. Routine IDH mutation test is very useful in glioma management, however genetic analysis technique of IDH mutations is quite costly. Immunohistochemistry (IHC) has become one of alternative test to detect IDH1 mutation. Unfortunately, detecting IDH1 mutation using IHC or sequencing has not yet been routinely performed for glioma management in Indonesia.

**Objective.** To determine sensitivity, specificity and accuracy of IHC analysis to detect IDH1-R132 gene mutation in adult glioma in comparison with standard DNA sequencing.

**Method.** Forty five Fixed Formalin Paraffin Embedded (FFPE) samples of glioma patients with clinical and histopathological data was retrieved from Pathological Department of RSUP DR. Sardjito Yogyakarta and RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten. IHC examination was done using a specific antibody (IDH1-R132H). DNA was extracted from FFPE samples and amplified using Polymerase Chain Reaction (PCR) technique. Sanger sequencing method was performed to detect IDH1 mutation. DNA sequencing result was used as a standard to determine sensitivity, specificity, and accuracy of IHC in identifying IDH1-R132 mutation.

**Result.** Glioblastoma is the most common type of glioma, counted for 37.78% of gliomas. The incidence was predominantly in male (68.88%) between 20 to 71 years old. IDH-1 mutant was only found in 13 (28.88%) samples, where 4 samples showed immunopositive reaction to IDH-1 R132H antibody. IDH-1 wild type found in majority samples, counted for 32 (71.11%) and 8 of them showed immunopositive reaction. Statistical analysis showed sensitivity value 30.77%, specificity value 75%, and accuracy 62.22%.

**Conclusion.** IDH-1 R132H IHC analysis has high specificity and accuracy value, but low sensitivity value in detecting IDH-1 mutation in adult glioma.

**Keywords:** adult glioma, isocitrate dehydrogenase (IDH), immunohistochemistry

## Abstrak

**Latar belakang.** Glioma merupakan tumor primer otak yang paling sering ditemukan di Indonesia, terutama pada usia dewasa. Penelitian genetik dan epigenetik terbaru menunjukkan bahwa mutasi pada gen *Isocitrate dehydrogenase* (IDH) berperan penting pada patogenesis dan prognosis glioma. Oleh sebab itu, pada tahun 2016, *World Health Organization* (WHO) membagi derajat glioma tidak hanya berdasarkan morfologi, tetapi juga berdasarkan mutasi IDH. Perkembangan terbaru menunjukkan bahwa mutasi IDH pada glioma digunakan sebagai target terapi sehingga pemeriksaan rutin mutasi IDH akan sangat berguna dalam tatalaksana glioma. Namun, pemeriksaan mutasi IDH menggunakan teknik analisa genetik cukup mahal. Imunohistokimia (IHK) menjadi salah satu pemeriksaan alternatif untuk mendeteksi adanya mutasi IDH1. Namun pemeriksaan mutasi IDH1 menggunakan IHK maupun *sequencing* masih belum rutin dilakukan untuk tatalaksana glioma di Indonesia.

**Tujuan.** Menentukan sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi teknik IHK dalam mendeteksi mutasi gen IDH1-R132H pada glioma dewasa dibandingkan dengan teknik *DNA sequencing* sebagai standar.

**Metode.** Empat puluh lima sampel dari pasien glioma berupa *Fixed Formalin Paraffin Embedded* (FFPE) yang memiliki data klinis dan histopatologis diambil dari Departemen Patologi Anatomi RSUP DR. Sardjito Yogyakarta dan RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten. Pemeriksaan IHK dilakukan menggunakan antibodi monoklonal IDH1-R132H. DNA diekstraksi dari sampel FFPE dan diamplifikasi menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR), dilanjutkan dengan *DNA Sequencing* dengan metode Sanger untuk mendeteksi mutasi IDH1. Hasil *DNA sequencing* digunakan sebagai standar untuk menilai sensitifitas, spesifisitas dan akurasi IHK IDH-1 R132H.

**Hasil.** Sampel glioma mayoritas merupakan jenis glioblastoma, yaitu 37,78%. Insiden lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki (68,88%), dengan rentang usia 20 hingga 71 tahun. *IDH-1 mutant* ditemukan hanya pada 13 (28,88%) sampel, dimana 4 sampel menunjukkan reaksi imunopositif terhadap antibodi IDH-1 R132H. *IDH-1 wild type* ditemukan pada mayoritas sampel, yaitu sebesar 32 (71,11%) sampel dan 8 diantaranya menunjukkan reaksi imunopositif. Hasil analisa statistik menunjukkan nilai sensitivitas sebesar 30,77%, spesifisitas sebesar 75%, dan akurasi sebesar 62,22%.

**Kesimpulan.** IHK IDH-1 R132H merupakan teknik yang memiliki nilai spesifisitas dan akurasi yang tinggi, namun memiliki nilai sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi mutasi gen IDH-1 R132H pada glioma dewasa.

**Kata kunci:** glioma dewasa, *isocitrate dehydrogenase* (IDH), imunohistokimia