

EKSPRESI *ALPHA-THALASSEMIA/MENTAL RETARDATION X-LINKED (ATRX)*
PADA LOW GRADE GLIOMA DENGAN IDH MUTANT

Alva Sinung Anindita¹, Rusdy Ghazali Malueka², Rita Cempaka³, Rachmat Andi Hartanto⁴, EryKus Dwianingsih⁵
¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
^{2,3,4,5} Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

(*) Corresponding Author: leviandita@gmail.com

Article Info:	Abstract
Keywords: glioma, ATRX, alpha-thalassemia/mental retardation X-linked, IDH, IDH mutant	Background: Gliomas are the most common malignancies of the central nervous system. Current glioma diagnosis relies on an integrated approach combining morphological and molecular features. Several molecular markers have been investigated to support glioma classification, including isocitrate dehydrogenase (IDH) and alpha-thalassemia/mental retardation X-linked (ATRX). IDH mutations are found in approximately 80% of gliomas, and around 70% of IDH-mutant gliomas are reported to be associated with ATRX mutations. Both IDH and ATRX alterations are involved in early gliomagenesis and are therefore more frequently observed in low-grade gliomas. Objective: This study aimed to describe ATRX expression in low-grade gliomas with IDH mutation. Methods: This retrospective study included 16 patients with low-grade glioma who underwent surgical resection at Dr. Sardjito Hospital. IDH mutation status was examined using the polymerase chain reaction (PCR) method. Histopathological diagnosis was established according to the WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2021. ATRX status was assessed using immunohistochemical analysis. Clinical data, including sex, age, and tumor location, were also collected. Results: Among the 16 patients, 56.25% were male, 75% were younger than 50 years, and frontal lobe involvement was observed in 50% of cases. All cases were classified as WHO grade 2 gliomas. Immunohistochemical analysis demonstrated ATRX retained expression in 68.75% of cases, while complete ATRX loss was observed in 31.25%. The predominance of ATRX retained expression in this cohort differs from several previous studies reporting higher frequencies of ATRX loss in low-grade gliomas. This finding suggests that gliomagenesis in a substantial proportion of cases may not involve the alternative lengthening of telomeres (ALT) pathway associated with ATRX mutation, but may proceed through other telomere maintenance mechanisms, reflecting molecular heterogeneity among IDH-mutant low-grade gliomas. Conclusion: ATRX retained expression was more prevalent than ATRX loss in IDH-mutant low-grade gliomas in this study. These findings highlight the molecular heterogeneity of low-grade gliomas and support the importance of an integrated diagnostic approach. Further studies with larger sample sizes are needed to clarify the prognostic significance of ATRX expression in gliomas.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/). Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI | © 2025 The Author(s).

PENDAHULUAN

Glioma adalah tumor otak primer yang diperkirakan berasal dari sel-sel neuroglial. Atas dasar gambaran histologis, glioma secara tradisional diklasifikasikan sebagai tumor astrositik, oligo dendroglial atau ependymal dan diklasifikasikan pada WHO grade 1 hingga 4 yang menunjukkan tingkat keganasan yang berbeda¹. Low grade glioma merupakan glioma grade 1 dan 2 sementara high grade glioma merupakan glioma derajat 3 dan 4². Glioma merupakan 80% keganasan primer di otak. Angka kejadian glioma mencapai 81% dari seluruh keganasan di system saraf pusat³. Glioma memiliki angka kejadian 6,61 kasus per 100.000 penduduk di dunia per tahun⁴. Sementara angka kejadian rata-rata di Asia mencapai 6 kasus per 100.000 penduduk⁵.

Gen *isocitrate dehydrogenase (IDH) 1* berlokasi dalam sitoplasma dan peroksisom, sedangkan (*IDH*)2 ditemukan dalam matriks mitokondria. Kedua enzim ini berfungsi mengkatalisasi reaksi redoks yang mengubah isositrat menjadi α -ketoglutarate (α -KG)⁶. Adanya mutasi pada gen *IDH1* dan *IDH2* menyebabkan perubahan α -KG menjadi onko metabolit R-2- hydroxyl glutarate (2-HG). Mutasi *IDH1* dan *IDH2* sangat spesifik untuk kodon tunggal: residu Arg132 pada di *IDH1* dan residu Arg172 di *IDH2* ⁷. Beberapa keganasan yang melibatkan mutasi glioma antara lain chondrosarcoma, cholangio carcinoma, keganasan pada prostat dan glioma⁶. Analisis mutasi genom pada glioma mengidentifikasi mutasi *IDH1/2* sebagai perubahan genetik awal dan sering pada astrocytomas, oligo dendrogloma dan oligo astrocytomas, serta pada glioblastoma sekunder ⁷.

Mutasi gen *IDH*, sering dijumpai bersama kode lesi kromosom 1p/19q, dan mutasi *alphathalassemia/mental retardation*(*ATRX*). Status kodelesi 1p/19q eksklusif terhadap mutasi *ATRX* dan *P53* pada glioma dengan *IDH* mutant⁸. Tumor oligodendrial memiliki mutasi *IDH* dan kodelesi kromosom 1p/19q. Adanya kodelesi tersebut berhubungan dengan prognosis yang baik dibandingkan tumor tanpa delesi kromosom juga menunjukkan aktivitas telomerase yang abnormal akibat adanya mutasi *telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter*. Sebaliknya pada tumor astrositik tidak didapatkan mutasi *TERT promoter*, Tumor astrositik mempertahankan struktur telomer melalui proses *alternative lengthening of telomeres*⁹.

Alpha-thalassemia/mental retardation X-linked (ATRX) merupakan gen yang berperan dalam remodeling kromatin pada replikasi DNA, stabilitas telomer, transkripsi gen pada pembelahan sel. Gen *ATRX* mengakibatkan pemanjangan telomer yang dapat

membantu *chromatin remodelling*. Mutasi germline pada gen *ATRX* dapat menyebabkan gangguan neuro developmental berat disertai gangguan kognitif. Mutasi somatik berhubungan dengan keganasan melalui jalur *alternative lengthening of telomer pathway*¹⁰.

Mutasi gen *ATRX* terjadi pada kromosom Xq210.1. Metode pemeriksaan imunohistokimia merupakan pemeriksaan yang reliabel untuk mengetahui adanya mutasi *ATRX*. Tumor dengan mutasi gen *ATRX* menunjukkan ekspresi yang negatif pada level protein, sementara sel glial, neuron, sel radang, dan endotel normal menunjukkan ekspresi yang positif. Mutasi pada gen *ATRX* sangat berhubungan dengan fenotipe tumor astrositik yang memiliki profil mutasi gen *TP53* dan mutasi *IDH*¹¹. Sementara itu terdapat referensi lain pula yang menyampaikan mengenai interpretasi imunohistokimia *ATRX* yaitu hanya pewarnaan inti yang dipertimbangkan untuk evaluasi. Kasus dengan lebih dari 10% sel tumor positif dinilai sebagai positif. Sel endotel, neuron kortikal dan sel inflamasi umumnya positif dan berfungsi sebagai kontrol positif internal. Kasus dengan sel tumor negatif di mana sel pembuluh darah dan neuron tidak diwarnai tidak dievaluasi dan tidak dipertimbangkan untuk evaluasi statistik lebih lanjut. Pada kasus dengan reaksi pewarnaan yang tidak homogen, area dengan pewarnaan tertinggi diberi skor^{12,13}.

Mutasi gen *ATRX* dijumpai pada hampir 90% glioma difus dengan *IDH* mutant¹³ dan jarang dijumpai pada glioma *IDH* wild type karena mutasi *IDH* wild type lebih sering bersama dengan mutasi *TERT* dan *TP 53*¹². Mutasi *ATRX* banyak dijumpai pada glioma derajat rendah (lowgrade) karena terjadi pada awal gliomagenesis^{14,15}. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran mutasi *ATRX* melalui pemeriksaan imunohistokimia (ekspresi *ATRX*) pada low grade glioma.

Meskipun mutasi *ATRX* dilaporkan sering dijumpai pada glioma derajat rendah dengan *IDH* mutant, berbagai penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi terkait proporsi ekspresi *ATRX* loss dan retained, yang mencerminkan heterogenitas biologis jalur gliomagenesis. Selain itu, data mengenai profil molekuler glioma, khususnya hubungan antara mutasi *IDH* dan ekspresi *ATRX*, masih terbatas pada populasi Indonesia. Padahal, pendekatan diagnosis terintegrasi berbasis morfologi dan marker molekuler sebagaimana direkomendasikan dalam *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2021* menuntut pemahaman yang lebih kontekstual terhadap karakteristik molekuler pada berbagai populasi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan gambaran ekspresi *ATRX* pada low grade glioma dengan *IDH* mutant

di populasi lokal, sebagai bagian dari upaya memperkaya data molekuler glioma dan mendukung penerapan diagnosis terintegrasi secara lebih komprehensif.

METODE

Penelitian ini merupakan studi retrospektif deskriptif eksploratif yang bertujuan untuk menggambarkan ekspresi alpha-thalassemia/mental retardation X-linked (ATRX) pada low grade glioma dengan IDH mutant sebagai bagian dari pendekatan diagnosis terintegrasi. Penelitian menggunakan 16 sampel jaringan tumor dari pasien glioma yang menjalani tindakan pembedahan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, pada periode 2017–2021. Sampel dipilih menggunakan total sampling berdasarkan ketersediaan jaringan dan data molekuler yang lengkap.

Status mutasi IDH ditentukan menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR). Diagnosis histopatologis ditetapkan berdasarkan WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2021. Evaluasi mutasi ATRX dilakukan secara tidak langsung melalui pemeriksaan imunohistokimia ATRX pada preparat jaringan tumor.

Pada evaluasi imunohistokimia ATRX, hanya pewarnaan inti sel tumor yang dipertimbangkan untuk penilaian. Kasus dengan lebih dari 10% sel tumor menunjukkan pewarnaan inti positif dinilai sebagai ATRX retained, sedangkan hilangnya pewarnaan inti sel tumor dinilai sebagai ATRX loss. Sel endotel, neuron kortikal, dan sel inflamasi yang menunjukkan pewarnaan inti positif digunakan sebagai kontrol positif internal. Kasus dengan tidak adanya pewarnaan baik pada sel tumor maupun kontrol internal tidak dievaluasi lebih lanjut dan tidak dimasukkan dalam analisis statistik. Pada preparat dengan pewarnaan yang tidak homogen, area dengan intensitas pewarnaan tertinggi digunakan sebagai dasar penilaian¹².

Interpretasi hasil imunohistokimia dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan distribusi ekspresi ATRX pada low grade glioma dengan IDH mutant. Mengingat jumlah sampel yang terbatas, analisis statistik inferensial tidak dilakukan, dan hasil penelitian ini dimaksudkan sebagai gambaran awal mengenai profil ekspresi ATRX pada populasi lokal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan dari 16 pasien, 9 pasien (56,25%) berjenis kelamin laki-laki dan 7 pasien (43,75%) berjenis kelamin perempuan. Sampel penelitian

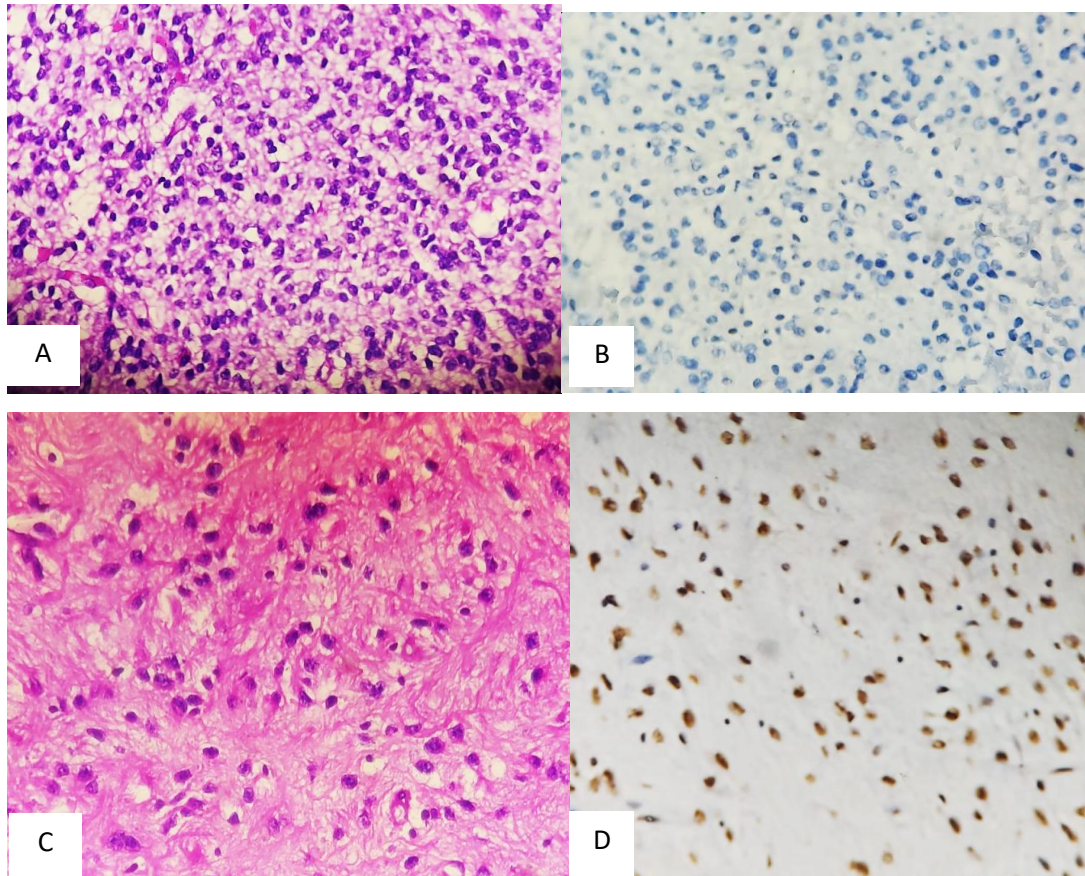
didominasi pasien berusia kurang dari 50 tahun, yaitu sebanyak 12 pasien (75%) dengan rerata usia 37,18 tahun. Pada sebagian besar pasien, lobus yang terlibat merupakan lobus frontalis (50%). Diagnosis histopatologi terbanyak terdapat pada astrocytoma (68,75%).

Pada hasil pemeriksaan imunohistokimia ATRX pada penelitian ini didapatkan sebanyak 68,75% pasien memiliki ekspresi ATRX retained dan sebanyak 31,25% pasien memiliki ekspresi ATRX loss (lihat, tabel 1 dan gambar 1). Ekspresi ATRX yang loss pada pemeriksaan imunohistokimia berarti bahwa terdapat mutasi ATRX. Sebaliknya, pada glioma dengan ATRX retained, ekspresi protein ATRX masih terjaga dan menunjukkan tidak ditemukannya mutasi ATRX pada level protein.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, ekspresi ATRX digunakan sebagai penanda tidak langsung adanya mutasi gen ATRX. Ekspresi ATRX loss menunjukkan hilangnya ekspresi protein ATRX dan mengindikasikan adanya mutasi ATRX, sedangkan ATRX retained menunjukkan ekspresi protein ATRX yang masih terjaga dan mengindikasikan tidak ditemukannya mutasi ATRX pada level protein. Oleh karena itu, temuan ATRX retained pada glioma tidak meniadakan keberadaan glioma, melainkan mencerminkan variasi jalur molekuler yang terlibat dalam proses gliomagenesis.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase (%)	Rerata
Jenis kelamin			
Laki-laki	9	56,25	
Perempuan	7	43,75	
Usia (tahun)			37,18
≥50	4	25	
<50	12	75	
Lobus yang terlibat			
Frontal	8	50	
Temporal	7	43,75	
Parietal	5	31,25	
Brainstem	2	12,5	
Morfologi Histopatologi			
Astrocytoma, WHO grade 2	11	68,75	
Oligodendroglioma, WHO grade 2	5	31,25	
Ekspresi ATRX			
ATRX loss	5	31,25	
ATRX retained	11	68,75	



Gambar 1. Ekspresi ATRX pada low grade glioma. (A) Diffuse astrocytoma WHO grade 2, (B) ATRX loss, (C) Oligodendroglioma WHO grade 2, (D) ATRX retained. (Seluruhnya perbesaran 400x).

Pada penelitian ini glioma derajat rendah (low grade glioma) dengan *IDH* mutant lebih banyak dijumpai pada laki-laki (56,25%) dan usia muda yaitu kurang dari 50 tahun (75%). Kabat *et al.* menyampaikan adanya beberapa pendapat mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi glioma lebih banyak dijumpai pada pria antara lain, terdapat efek perlindungan relatif terhadap perempuan dibandingkan dengan laki-laki, terutama selama masa pramenopause, serta terdapat studi eksperimental yang menyatakan bahwa modulator reseptor estrogen menghambat proliferasi glioma dan memicu kematian sel tumor¹⁶. Selain itu, banyaknya pasien glioma dengan mutasi *IDH* lebih banyak dijumpai pada usia muda (kurang dari 50 tahun) dapat disebabkan bahwa mutasi *IDH* sering terjadi pada tahap awal gliomagenesis dan terlibat dalam pertumbuhan tumor¹⁷.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini melibatkan lobus frontalis yaitu sebanyak 50%. Menurut referensi, sebagian besar glioma melibatkan lobus frontalis. Glioma dengan mutasi *IDH* terutama melibatkan lobus frontal. Penyebab mengenai adanya lokasi preferensial tersebut masih belum jelas. Namun terdapat pendapat bahwa sel glioma

dengan mutasi *IDH* berasal dari zona subventrikuler yang merupakan area germinal terluas. Sementara glioma dengan *IDH* wild type cenderung lebih infiltratif dan dapat terjadi pada semua lobus serebri¹⁸.

Sebagian besar low grade glioma dengan *IDH* mutant pada penelitian ini merupakan Astrositoma WHO grade 2. Mutasi gen *IDH*, sering dijumpai bersama kode lesi kromosom 1p/19q, dan mutasi *alpha thalassemia/mental retardation (ATRX)*. Status kodelesi 1p/19q eksklusif terhadap mutasi *ATRX* dan *P53* pada glioma dengan *IDH* mutant⁸. Tumor oligodendrial memiliki mutasi *IDH* dan kode lesi kromosom 1p/19q. Sebaliknya pada tumor astrositik tidak didapatkan mutasi *TERT promoter*, Tumor astrositik mempertahankan struktur telomer melalui proses alternative lengthening of telomeres. Pada tumor astrositik hal tersebut tampaknya dicapai dengan mutasi gen *alpha thalassemia/mental retardation (ATRX)*.

Bila ditinjau secara deskriptif, ekspresi *ATRX* pada penelitian ini menunjukkan variasi pada dua sub tipe morfologi utama low grade glioma, yaitu astrositoma dan oligodendroglioma WHO grade 2. Secara biologis, mutasi *ATRX* lebih sering berasosiasi dengan fenotipe astrositik yang juga memiliki mutasi *IDH* dan *TP53*, sedangkan oligodendroglioma umumnya memiliki kodelesi kromosom 1p/19q dan mempertahankan ekspresi *ATRX*. Meskipun penelitian ini tidak melakukan analisis statistik inferensial karena keterbatasan jumlah sampel, temuan *ATRX* retained yang dominan dapat mencerminkan heterogenitas jalur molekuler pada low grade glioma dengan *IDH* mutant di populasi penelitian ini.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, ekspresi *ATRX* digunakan untuk menilai keterlibatan mutasi gen *ATRX*. Beberapa penelitian menyampaikan referensi penilaian dapat menilai ekspresi *ATRX* untuk menilai mutasi *ATRX*. Untuk evaluasi pemeriksaan imunohistokimia *ATRX*, hanya pewarnaan inti yang dipertimbangkan untuk evaluasi. Kasus dengan lebih dari 10% sel tumor positif dinilai sebagai positif. Sel endotel, neuron kortikal dan sel inflamasi umumnya positif dan berfungsi sebagai control positif internal. Kasus dengan sel tumor negatif di mana sel pembuluh darah dan neuron tidak diwarnai tidak dievaluasi dan tidak dipertimbangkan untuk evaluasi statistik lebih lanjut. Pada kasus dengan reaksi pewarnaan yang tidak homogen, area dengan pewarnaan tertinggi diberi skor^{12,13}.

Pada penelitian ini ekspresi *ATRX* retained lebih banyak dijumpai pada low grade glioma dengan *IDH* mutant yaitu sebanyak 68,75%. Pada pemeriksaan imunohistokimia,

mutasi ATRX akan terlihat sebagai ATRX loss dan sebaliknya, ATRX retained menunjukkan tidak adanya mutasi ATRX. Meskipun mutasi ATRX terlibat pada proses awal glioma genesis dan banyak dijumpai pada low grade glioma, hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak semua low grade glioma memiliki ekspresi ATRX. Hal tersebut berarti bahwa mutasi ATRX tidak selalu terjadi pada low grade glioma.

Banyaknya ekspresi ATRX retained pada penelitian ini dapat disebabkan antara lain pada perjalanan gliomagenesis yang berbeda. Proses pertumbuhan glioma dengan ATRX retained (tanpa mutasi ATRX) tidak melalui jalur *alternative lengthening telomeres (ALT)* yang melibatkan mutasi ATRX, namun melibatkan aktivasi telomerase melalui mekanisme lainnya dengan melibatkan mutasi gen lainnya antara lain *telomerase reverse transcriptase (TERT)*. Sel-sel kanker secara khas memperoleh kemampuan tak terbatas untuk membelah dengan mempertahankan panjang telomer melalui ekspresi telomerase berkepanjangan, atau tanpa adanya telomerase, yaitu dengan *alternative lengthening telomerase (ALT)*.

Mutasi ATRX hanya terlibat pada mekanisme ALT sedangkan pada mekanisme yang melibatkan telomerase, tidak dijumpai keterlibatan mutasi ATRX. Mutasi ATRX tidak dijumpai pada semua low grade glioma, namun tergantung dari keterlibatan mekanisme *alternative lengthening telomerase (ALT)* pada proses gliomagenesis¹². Pada penelitian ini lebih banyak dijumpai ATRX retained maka berarti bahwa sebagian besar sampel pada penelitian ini tidak melibatkan mutasi ATRX dan tidak melalui mekanisme ALT pada proses gliomagenesis.

Hasil penelitian ini menunjukkan proporsi ATRX retained yang lebih tinggi dibandingkan beberapa laporan sebelumnya yang menyebutkan dominasi ATRX loss pada low grade glioma. Perbedaan ini menguatkan konsep bahwa gliomagenesis merupakan proses yang heterogen dan tidak selalu mengikuti satu jalur molekuler tunggal. Dengan demikian, meskipun mutasi ATRX sering dilaporkan terjadi pada tahap awal gliomagenesis, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian low grade glioma dengan IDH mutant dapat berkembang tanpa keterlibatan mutasi ATRX dan tanpa aktivasi jalur *alternative lengthening of telomeres (ALT)*.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain jumlah sampel yang relatif kecil dan desain penelitian retrospektif yang bersifat deskriptif, sehingga tidak memungkinkan dilakukan analisis statistik inferensial maupun penilaian hubungan kausal. Selain itu, pemeriksaan molekuler lanjutan seperti kodelesi kromosom 1p/19q

dan mutasi TERT promoter tidak dievaluasi secara langsung dalam penelitian ini. Oleh karena itu, hasil penelitian ini harus diinterpretasikan sebagai gambaran awal profil ekspresi ATRX pada low grade glioma dengan IDH mutant di populasi lokal

PENUTUP

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada low grade glioma dengan IDH mutant dijumpai ekspresi ATRX loss maupun ATRX retained, dengan ATRX retained sebagai ekspresi yang lebih dominan. Temuan ini mengindikasikan bahwa mutasi ATRX tidak selalu terjadi pada low grade glioma dengan IDH mutant, dan mencerminkan adanya heterogenitas biologis dalam jalur gliomagenesis, khususnya terkait mekanisme pemeliharaan telomer. Dominannya ekspresi ATRX retained pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian kasus kemungkinan berkembang melalui jalur selain *alternative lengthening of telomeres* (ALT) yang berkaitan dengan mutasi ATRX. Oleh karena itu, status ATRX tidak dapat dipandang sebagai marker molekuler tunggal, melainkan perlu diinterpretasikan bersama gambaran morfologi dan marker molekuler lain dalam kerangka diagnosis terintegrasi. Mengingat desain penelitian yang bersifat retrospektif dan jumlah sampel yang terbatas, penelitian lanjutan dengan ukuran sampel yang lebih besar serta evaluasi marker molekuler tambahan diperlukan untuk memperjelas hubungan antara ekspresi ATRX, jalur molekuler gliomagenesis, dan implikasi prognostik pada glioma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. Nat Rev Dis Primers. 2015 July 16;1(1):15017.
2. Karsy M, Guan J, Cohen AL, Jensen RL, Colman H. New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Feb;17(2):19.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. In: Chernov MF, Muragaki Y, Kesari S, McCutcheon IE, editors. Progress in Neurological Surgery [Internet]. S. Karger AG; 2018 [cited 2025 Dec 22]. p. 1–11. Available from: <https://karger.com/chapter/doi/10.1159/000464374>
4. Reynoso-Noverón N, Mohar-Betancourt A, Ortiz-Rafael J. Epidemiology of Brain Tumors. In: Monroy-Sosa A, Chakravarthi SS, De La Garza-Salazar JG, Meneses Garcia A, Kassam AB, editors. Principles of Neuro-Oncology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2025 Dec 22]. p. 15–25. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-54879-7_2

5. Hofer S, Rushing E, Preusser M, Marosi C. Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know? *Chin J Cancer*. 2014 Jan 5;33(1):4–7.
6. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic Isocitrate Dehydrogenase Mutations: Mechanisms, Models, and Clinical Opportunities. *Cancer Discovery*. 2013 July 1;3(7):730–41.
7. Moriya K, Kaneko MK, Liu X, Hosaka M, Fujishima F, Sakuma J, et al. IDH 2 and TP 53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome. *Cancer Science*. 2014 Mar;105(3):359–62.
8. Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, Matsuda M, Akutsu H, Noguchi M, et al. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2016 Apr;33(2):107–16.
9. Ohba S, Kuwahara K, Yamada S, Abe M, Hirose Y. Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma. *Brain Tumor Pathol*. 2020 Apr;37(2):33–40.
10. Turcotte-Cardin V, Young KG, Picketts DJ. ATRX tames repetitive DNA within heterochromatin to promote normal brain development and regulate oncogenesis. In: *Chromatin Signaling and Neurological Disorders* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2025 Dec 22]. p. 235–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128137963000110>
11. Anand N, Husain N, Varshney R, Malhotra K, Kaif M. Molecular classification and stratification of adult diffuse gliomas: A tertiary care center study. *J Carcinog*. 2021;20(1):20.
12. Liu J, Zhang X, Yan X, Sun M, Fan Y, Huang Y. Significance of TERT and ATRX mutations in glioma. *Oncol Lett*. 2019 Jan;17(1):95–102.
13. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. 2015 [cited 2025 Dec 22]; Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/104736>
14. Dang L, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *Trends in Molecular Medicine*. 2010 Sept;16(9):387–97.
15. Huang LE. Friend or foe—IDH1 mutations in glioma 10 years on. *Carcinogenesis*. 2019 Nov 25;40(11):1299–307.
16. Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE. Do Steroid Hormones Play a Role in the Etiology of Glioma? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010 Oct 1;19(10):2421–7.
17. Andrews C, Prayson RA. IDH mutations in older patients with diffuse astrocytic gliomas. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2020 Dec;49:151653.
18. Bai J, Varghese J, Jain R. Adult Glioma WHO Classification Update, Genomics, and Imaging: What the Radiologists Need to Know. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2020 Apr;29(2):71–82.