

Peran *Isocitrate Dehydrogenase* (IDH) pada Kondrosarkoma

Ineke Anggreani
Evelina Kodrat
Puspita Eka Wuyung

Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Kondrosarkoma adalah keganasan tulang yang memproduksi matriks tulang rawan. Berdasarkan lokasi, kondrosarkoma terbagi menjadi sentral dan perifer. Kondrosarkoma sentral primer merupakan keganasan ketiga tersering pada tulang. Kondrosarkoma sentral dan perifer memiliki perbedaan onkogen-esis pada tingkat molekuler dan umumnya resisten terhadap kemoterapi maupun radioterapi. Tatalaksana terbaik untuk keganasan ini adalah pembedahan. Pendekatan terapi molekuler semakin berkembang guna mengurangi angka pembedahan dan metastasis, salah satunya yaitu enzim *Isocitrate dehydrogenase* (IDH) yang berada di sitoplasma dan mitokondria sel. *Isocitrate dehydrogenase* yang mengalami mutasi mengubah α -ketoglutarat (α -KG) menjadi *D-2-hydroglutarate* (*D-2-HG*) pada siklus *tricarboxylic acid/TCA*. *D-2-hydroglutarate* merupakan onkometabolit yang menghambat kerja kelompok enzim α -KG dependent dioxygenase. Kelompok enzim α -KG dependent dioxygenase berperan dalam proses regulasi epigenetik, sintesis kolagen dan signaling sel. Molekular IDH dinilai merupakan salah satu biomarker yang baik untuk terapi target pada kondrosarkoma. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari molekuler onkogenesis mutasi IDH yang menyebabkan kondrosarkoma dan peran enzim IDH sebagai terapi target.

Kata kunci: *Isocitrate dehydrogenase*, *D-2-hydroglutarate*, kondrosarkoma, target terapi.

PENDAHULUAN

Tumor tulang rawan meliputi tumor jinak, yaitu osteokondroma, enkondroma, periosteal kondroma, kondromikroid fibroma, osteokondromiksoma, subungual eksostosis dan *bizarre parosteal osteochondromatous proliferation*, *synovial chondromatosis* serta kondroblastoma dan tumor ganas yaitu kondrosarkoma. Kondrosarkoma merupakan neoplasma mesenkimal yang ditandai dengan produksi matriks tulang rawan yang abnormal. Diagnosis tumor tulang rawan ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, radiologi dan histopatologi.¹ Kondrosarkoma ditemukan pada usia 20-80 tahun dan lebih dominan pada laki-laki. Predileksi kondrosarkoma tersering di tulang pelvis (ilium), tulang panjang, dan tulang dada.^{2,3}

Kondrosarkoma terbagi menjadi beberapa tipe yaitu kondrosarkoma konvensional (sentral dan perifer), kondrosarkoma periosteal, kondrosarkoma mesenkimal, kondrosarkoma *clear cell* dan kondrosarkoma *dedifferentiated*.²⁻⁴ Tipe yang sering ditemukan adalah kondrosarkoma konvensional berkisar antara 80-85%.^{2,3} Kondrosarkoma sentral primer dilaporkan terjadi pada 20% neoplasma tulang, dan merupakan neoplasma tulang ketiga tersering setelah mieloma dan osteosarkoma. Berdasarkan data di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2013-2017 terdapat 35 kasus kondrosarkoma, terdiri atas 28 kasus kondrosarkoma dan 7 kasus kondrosarkoma mesenkimal.

Kondrosarkoma konvensional relatif resisten terhadap kemoterapi atau radioterapi, sedangkan kondrosarkoma mesenkimial sensitif terhadap kemoterapi.⁵⁻⁷ Tatalaksana yang paling efektif untuk kondrosarkoma adalah pembedahan. Namun, rekurensi kondrosarkoma pasca pembedahan dilaporkan terjadi sekitar 13% dengan peningkatan *grade* histologi dari *grade* awalnya.⁸ Rekuren dan metastasis dapat diprediksi melalui *grade* histologi.³ *Grade* histologi yang tinggi berhubungan dengan metastasis dan menentukan prognosis.

Perkembangan kondrosarkoma pada tingkat molekuler selama 10 tahun terakhir mengarah pada pemahaman yang lebih baik terhadap onkogenesis, klinis dan terapi. Berdasarkan letaknya kondrosarkoma terbagi menjadi sentral dan perifer. Onkogenesis kondrosarkoma sentral dikaitkan dengan mutasi *isocitrate dehydrogenase* (IDH). Tahun 2011 ditemukannya mutasi IDH pada kondrosarkoma.⁹ *Isocitrate dehydrogenase* adalah enzim yang berperan dalam metabolisme sel pada siklus TCA atau siklus Krebs. Mutasi IDH juga ditemukan pada beberapa keganasan lain, seperti glioma, *acute myeloid leukemia* (AML), kanker kolorektal, kolangioskarsinoma, adenokarsinoma payudara, dan limfoma sel B.^{7,9}

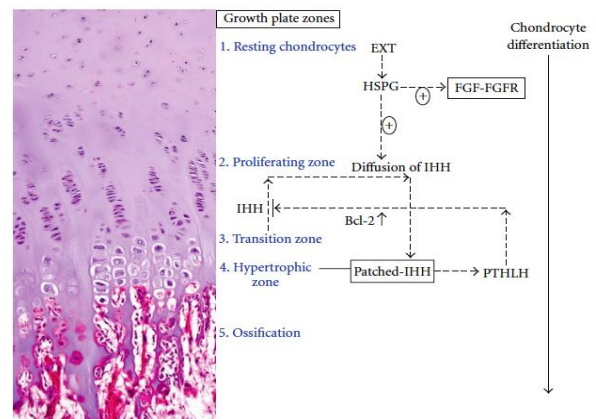
Beberapa penelitian berkaitan dengan inhibitor IDH menunjukkan efek anti-tumorigenesis terhadap mutasi pada sel kondrosarkoma.⁴ Terapi molekuler menjadi gagasan terapi untuk kondrosarkoma, guna mencegah atau mengurangi pembedahan, metastasis, atau rekurensi penyakit.⁷ Sampai saat ini, mutasi IDH masih diteliti sebagai terapi target pada pasien kondrosarkoma. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini untuk mengetahui mekanisme mutasi IDH sampai terjadinya kondrosarkoma dan perannya dalam terapi target.

Onkogenesis Secara Umum

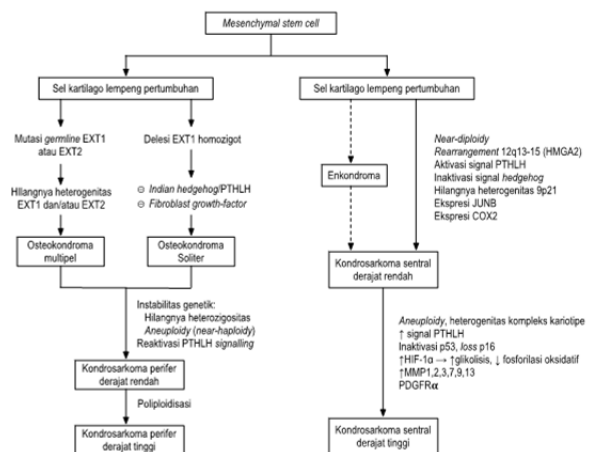
Osifikasi endokondral merupakan tahapan proses fisiologis kondrosit dalam pertumbuhan tulang (Gambar 1). Pada proses ini kondrosit akan mengalami proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis.^{2,10,11} Sejalan dengan pertumbuhan tulang dan diferensiasi lempeng pertumbuhan normal, tumor dapat terbentuk melalui berbagai jalur (Gambar 2).¹⁰

Osifikasi endokondral dipengaruhi oleh berbagai faktor pertumbuhan, signal molekuler dan sitokin. Deregulasi jalur signal osifikasi endokondral berkaitan dengan pembentukan

keganasan tulang primer seperti enkondroma, osteokondroma dan kondrosarkoma. Kondrosarkoma konvensional dibedakan menjadi sentral dan perifer berdasarkan lokasi tulang. Kondrosarkoma sentral dan perifer memiliki gambaran histologi yang mirip, namun memiliki perbedaan pada tingkat molekuler.^{8,10} Banyak penelitian memaparkan perubahan molekuler yang mendasari perkembangan kondrosarkoma, namun interpretasi hasil penelitian masih sulit dan belum mencapai kesimpulan.¹⁰



Gambar 1. Skematik osifikasi endokondral pada lempeng pertumbuhan. EXT, Exostosin; HSPG, Heparin Sulphate Proteoglycans; FGF, Fibroblast growth factor; FGFR, Fibroblast growth factor receptor; IHH, Indian Hedgehog; PTHLH, parathyroid hormone like hormone.¹²



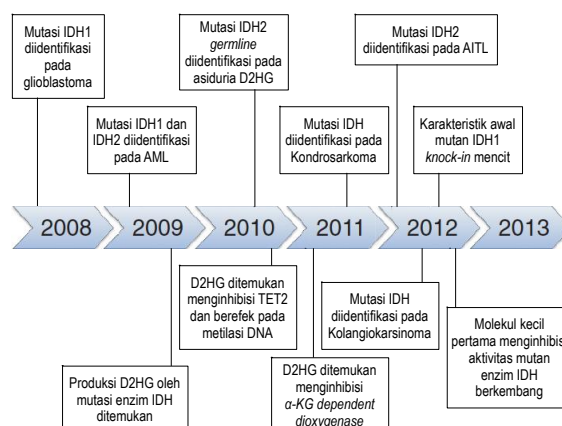
Gambar 2. Berbagai tingkat perubahan genetik terjadinya kondrosarkoma sentral dan perifer serta kandidat untuk terapi target. COX2, cyclooxygenase2; MMP, matrix metalloproteinases; PDGFR α , platelet-derived growth factor receptor.^{10,12}

Onkogenesis kondrosarkoma perifer terjadi di lempeng pertumbuhan akibat beberapa proses molekuler diantaranya hilangnya heterogenitas gen *EXT1* yang berlokasi di kromosom 8q24.11-q24.13 atau *EXT2* yang berlokasi di kromosom 11p11-12.^{10,12} *Exostosis* terlibat dalam biosintesis *heparin sulphate proteoglycans* (*HSPGs*), di mana *HSPGs* berperan dalam *signaling* proliferasi dan diferensiasi sel kondrosit, melalui jalur signal *indian hedgehog/PTH1H* dan *fibroblast growth-factor* (Gambar 1). Secara normal, *HSPGs* diekspresikan di permukaan sel, namun apabila terjadi delesi gen *EXT1* menyebabkan hilangnya *wildtype allele* dan terjadi akumulasi *HSPGs* di sitoplasma dan aparatus Golgi. Selain itu, osteokondroma bertransformasi menjadi kondrosarkoma perifer derajat rendah akibat instabilitas genetik seperti *aneuploidy* dan hilangnya heterozigositas yang berdefek pada *cell-cycle checkpoint*. Progresivitas tumor menjadi *high grade* ditandai dengan reaktivasi signal *PTH1H*.^{8,10}

Indian Hedgehog (IHH) berperan dalam meningkatkan kecepatan proliferasi kondrosit dan menstimulasi sel perikondrial untuk menghasilkan *Parathyroid Hormone Like Hormone* (*PTH1H*). *Parathyroid Hormone Like Hormone* menghambat diferensiasi kondrosit dan ekspresi IHH untuk menjaga kondrosit dalam fase proliferasi. Ketika kadar *PTH1H* di bawah normal, proliferasi kondrosit berhenti, kemudian terjadi proses diferensiasi dan osifikasi kondrosit.^{2,10}

Perubahan genetik pada *mesenchymal stem cell* menjadi kondrosarkoma sentral dapat terjadi secara primer atau sekunder melalui encondroma. Perkembangan *mesenchymal stem cell* menjadi kondrosarkoma sentral dipengaruhi beberapa perubahan tingkat genetik diantaranya *near-diploidy*, *rearrangement* kromosom 12q13-15, *HMG2A* pada 12q15, aktivasi signal *PTH1H*, inaktivasi signal *Hedgehog*, hilangnya heterogenitas kromosom 9p21, ekspresi *JunB* dan ekspresi *COX2*. Protein *JunB* merupakan subunit faktor transkripsi *AP-1* yang berperan dalam diferensiasi kondrogenik.^{8,10} Hilangnya heterogenitas kromosom 9p21 menyebabkan peningkatan *grade* histologi. Ekspresi *COX2* meningkatkan proliferasi sel, memfasilitasi angiogenesis dan menghambat aktivitas sel-sel imun sehingga mengakibatkan perkembangan sel tumor menjadi kondrosarkoma.¹³

Progresivitas kondrosarkoma sentral derajat rendah menjadi kondrosarkoma sentral derajat tinggi difasilitasi oleh *aneuploidy* dan heterogenitas kompleks kariotipe, inaktivasi *tumour suppressor gene* *CKDN2A* (*p16*), inaktivasi *p53*, peningkatan *HIF* dan peningkatan *matrix metalloproteinases* (*MMP*) 1,2,9,13.^{8,10} Pada kondrosarkoma sentral derajat tinggi ditemukan adanya peningkatan signal *HIF1 α* , mengakibatkan penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam transkripsi fosforilasi oksidatif dan meningkatkan transkripsi gen glikolisis.^{10,14} *Matrix metalloproteinases* berperan dalam migrasi dan invasi sel tumor. *Matrix metalloproteinases* 1 (*MMP1*), *MMP2*, *MMP3*, *MMP7*, *MMP9* dan *MMP13* ditemukan pada kondrosarkoma.¹⁵ *Platelet-derived growth factor receptor alpha* (*PDGFR α*) berperan dalam proliferasi kondrosit dan angiogenesis yang menyebabkan progresivitas tumor.¹⁶



Gambar 3. Ilustrasi waktu penemuan mutasi IDH. AML, *Acute myeloid leukemia*; *TET*, *Ten-eleven Translocation*; AITL, *Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma*.⁹

Penelitian baru-baru ini memaparkan bahwa mutasi *IDH1* dan *IDH2* memiliki hubungan dengan perubahan metabolisme dan transformasi seluler serta tumorigenesis.¹⁷ *Isocitrate dehydrogenase* terlibat dalam proses fosforilasi oksidatif di dalam sel. *Isocitrate dehydrogenase* 1 dan *IDH2* merupakan proto-onkogen. Enzim mutan *IDH1* dan *IDH2* memiliki aktivitas enzim neomorfik yang dapat mengubah *NADPH* dan α -Ketoglutarate (α -KG, juga disebut *2-oxoglutarate/2-OG*) menjadi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (*NADP⁺*) dan *D-2-hydroxyglutarate* (*D-2-HG*).^{18,19} *D-2-hydroxyglutarate* menghambat kerja α -ketoglutarate dependent dioxygenase yang berperan

pada regulasi epigenetik dan homeostasis jaringan.^{9,20} Mutasi IDH ditemukan pada glioblastoma tahun 2008 dan pada kondrosarkoma tahun 2011 (Gambar 3).

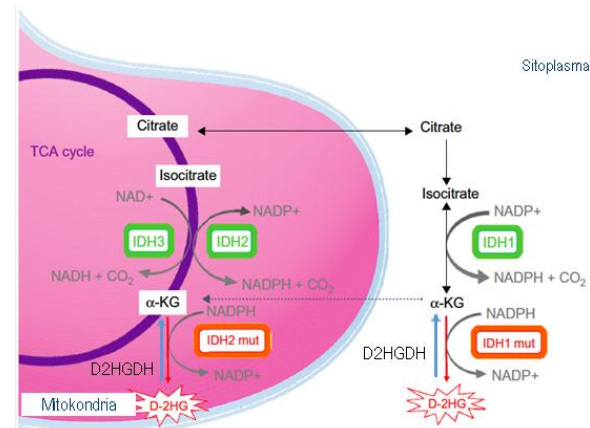
Mutasi *Isocitrate Dehidrogenase* pada Kondrosarkoma

Selama beberapa tahun terakhir banyak bukti yang menunjukkan perubahan onkogenik berperan dalam jalur pemrograman ulang aktivitas metabolik dan perkembangan molekuler. Salah satu perubahan genetik yang mengaitkan onkogenesis dan metabolisme adalah mutasi pada IDH.

Isocitrate dehydrogenase merupakan enzim yang bekerja dalam respirasi sel pada siklus *tricarboxylic acid* (TCA). *Isocitrate dehydrogenase* terlibat dalam proses selular, meliputi fosforilasi oksidatif mitokondria, metabolisme glutamin, lipogenesis, pengaturan glukosa, regulasi oksidasi dan reduksi selular.²¹ *Isocitrate dehydrogenase* terbagi menjadi 3 sub tipe, yaitu IDH1, IDH2 dan IDH3. *Isocitrate dehydrogenase* 1 dikode oleh kromosom 2q33.33²², IDH2 dikode oleh kromosom 15q26.1 dan IDH3 dikode oleh kromosom 15q25.1-2.²³ *Isocitrate dehydrogenase* 1 terletak di sitoplasma dan peroksisom, IDH2 dan IDH3 terletak di matriks mitokondria.⁹ *Iso-citrate dehydrogenase* 1 dan IDH2 merupakan enzim yang memiliki kemiripan struktur berupa stuktur homodimer,²⁴ sedangkan IDH3 memiliki struktur kompleks heterotetramer.¹⁹

Pada siklus TCA normal, IDH memiliki berbagai peran. *Isocitrate dehydrogenase* 1 dan IDH2 menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP⁺) sebagai kofaktor untuk mengubah *isocitrate* menjadi α -KG serta memproduksi NADPH. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH) merupakan agen detoksifikasi zat toksik dalam memproteksi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan oksidasi DNA.⁽²⁵⁾ *Isocitrate dehydrogenase* 3 menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) untuk menghasilkan NADH sebagai sumber energi fosforilasi oksidatif pada siklus TCA.^{9,26} α -Ketoglutarate oleh enzim IDH diubah menjadi D-2-HG yang merupakan onkometabolit. D-2-hydroxyglutarate pada metabolisme normal diproduksi dalam jumlah kurang dari 300 μ M.^{19,26,27} Mitokondria mengeluarkan enzim D-2-hydroxyglutarate dehydro-genase (D2HGDH) untuk memproteksi sel dan mengkonversi

akumulasi D-2-HG kembali menjadi α -KG^{17,28} (Gambar 4).



Gambar 4. Aktivitas enzim IDH *wild type* dan mutan. IDH1 dan IDH2 mengkatalisasi dekarboksilasi oksidatif NADP⁺-dependen yang mengubah *isocitrat* menjadi α -KG. *mut*, mutan; NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*; NADP, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*.¹⁹

Mutasi IDH diidentifikasi pertama kali pada kanker kolon dengan analisis terkait mutasi *protein coding genes*.²⁰ Mutasi titik IDH1 dan IDH2 terjadi pada beberapa kanker, seperti leukemia mieloid akut, glioma derajat rendah, kondrosarkoma, kolangikarsinoma, kanker prostat, dan adenokarsinoma payudara.^{4,9,29} Selain itu, mutasi somatik IDH ditemukan pada encondroma, kondrosarkoma konvensional sentral, kondrosarkoma periosteal, dan kondrosarkoma *dedifferentiated* (Tabel 1).^{4,14} Penyakit Ollier dan sindrom Maffucci merupakan penyakit non-hereditas yang ditandai dengan tumor jinak encondroma multipel. Dasar perubahan genetik penyakit Ollier dan sindrom Maffucci belum sepenuhnya diketahui. Sekitar lima puluh persen kondrosarkoma sentral dan kondrosarkoma periosteal ditemukan mengalami mutasi IDH1 atau IDH2 hemizigot, dengan IDH1 lebih dominan.⁹

Berdasarkan *Cancer Cell Line Encyclopedia* (CCLE) database terdapat mutasi IDH1 Arg-132-Cys (R132C) pada *human chondrosarcoma cell line* HT1080 dan mutasi IDH2 Arg-172-Ser (R172S) pada *human chondrosarcoma cell line* SW1353.¹⁷ Li L et al meneliti *human chondrosarcoma cell line* JJ012 mengkode IDH1 R132G (CGT menjadi GGT) dan HT1080 yang mengkode IDH1 R132C (CGT menjadi TGT). Kadar D-2-HG pada sampel plasma darah perifer dan urin menurun setelah pemberian

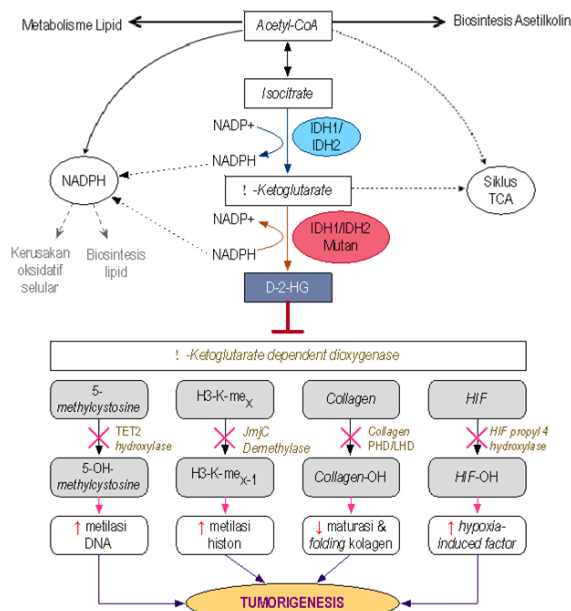
inhibitor IDH, sehingga muncul pemahaman bahwa D-2-HG dapat digunakan menjadi biomarker mutasi IDH.^{7,17,30}

Tabel 1. Molekular kondrosarkoma^{2,3,31-34}

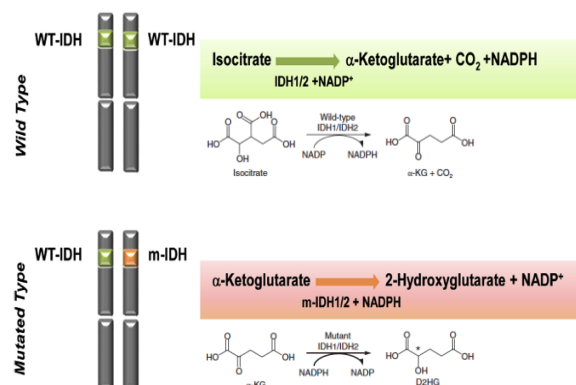
Tumor	Molekular	de Andrea CE, et al ²	WHO, 2013 ^{3,31-34}
Enkondroma	IDH1 atau IDH2 pada lesi soliter	40%	50%
	IDH1 atau IDH2 pada lesi multipel	90%	90%
	PTHR1	8%	
Osteokondroma	Mutasi EXT1	65%	80%
	Mutasi EXT2	35%	
	Tanpa mutasi	10%	
Kondrosarkoma konvensional sentral	IDH1 atau IDH2	60%	38%-86%
Kondrosarkoma konvensional perifer			
Kondrosarkoma Periosteal	IDH1	±15%	+
Kondrosarkoma Mesenkimal	Fusi HEY1-NCOA2	90%	+
Kondrosarkoma Dedifferentiated	IDH1 atau IDH2	50%	50%
Kondrosarkoma Clear cell	H3F3B (K36M)	7%	
	• Hilangnya ekspresi protein p16 tanpa identifikasi mutasi p16	+	
	• Diploid/near-diploid, kehilangan struktur kromosom 9 dan bertambahnya kromosom 20		+

Catatan: +, terdapat mutasi namun tidak terdapat jumlah persentasenya

Mutasi IDH mengubah α -KG menjadi D-2-HG dalam jumlah 50 sampai dengan 100 kali lipat dari normal. D-2-hydroxyglutarate menghambat α -KG dependent dioxygenase dalam proses selular, yaitu hipoksia, angiogenesis, maturasi kolagen matriks ekstraselular dan regulasi epigenetik, yang berperan dalam perkembangan kanker (Gambar 5).¹⁹ Mutasi enzim IDH menyebabkan tumorigenesis akibat aktivitas enzim neomorfik dan produksi D-2-HG. D-2-hydroxyglutarate menghambat α -KG-dependent dioxygenase dengan cara berikatan dengan α -KG-binding pocket. D-2-hydroxyglutarate dan α -KG memiliki struktur yang mirip, namun memiliki perbedaan pada gugus karbon C2 berupa gugus karboksil pada α -KG dan hidroksil pada D-2-HG (Gambar 6). Target kerja D-2-HG dalam tumorigenesis diantaranya protein TET yang terlibat dalam metilasi DNA, JumonjiC domain-containing histone demethylases, prolyl hydroxylases (PHD) dan lysyl hydroxylases (LHD) yang dibutuhkan dalam maturasi dan folding kolagen, serta PHDs yang mengatur signal hypoxia-inducible factor (HIF).⁹



Gambar 5. Tumorigenesis IDH. JmjC demethylase, Jumonji C domain-containing histone demethylases; PHD, prolyl hydroxylase; LHD, lysine hydroxylase.^{9,20,35}



Gambar 6. Wild-type IDH dan mutant IDH serta skema perubahan jalur metabolik mutasi IDH1/2.^{7,9}

Regulasi epigenetik ekspresi gen terjadi melalui modifikasi protein histon dan DNA. Gangguan regulasi epigenetik menyebabkan progresi tumor. Metilasi basa sitosin pada DNA di CpG island methylator phenotype dan metilasi basa lisin pada protein histon dikontrol oleh α -KG dependent dioxygenase. Enzim TET2 hydroxylase mengkatalisis hidroksilasi 5-methylcytosine menjadi 5-hydroxymethylcytosine (demetilasi sitosin) pada DNA. Enzim TET berperan dalam mempertahankan pola metilasi DNA yang tepat di seluruh genom selama tahap perkembangan.^{9,19,36} Metilasi lisin pada protein

histon juga menyebabkan perubahan struktur kromatin dan regulasi transkripsi. Metilasi lisin pada histon dan modifikasi post-translasi (asetilasi, fosforilasi, dan ubiquinasi) membentuk kode histon yang merekrut kompleks multiprotein dan berperan dalam mengontrol transkripsi epigenetik. Enzim yang aktif dalam regulasi metilasi lisin pada histon adalah *Jumonji C (JmjC) domain-containing histone demethyl-ases*, yang merupakan anggota dari α -KG dependent dioxygenase.^{9,19}

Hidroksilasi prolin dan lisin kolagen memperkuat struktur heliks protein dan stabilitas termal, yang dibutuhkan untuk glikosilasi. Modifikasi post-translasi pada glikosilasi yang terjadi di retikulum endoplasmik. Ascorbat bersama dengan dua asam amino prolin dan lisin membentuk prokolagen. Gangguan *folding* kolagen oleh karena penekanan aktivitas PHD mengakibatkan akumulasi PHD dan stress retikulum endoplasmik, yang kemudian menyebabkan transformasi keganasan.⁹

Enzim lain yang dihambat oleh D-2-HG diantaranya PHDs yang berperan dalam regulasi stabilitas protein dan aktivitas transkripsi dari faktor transkripsi HIF1 dan HIF2. Pada keadaan normoksia, enzim PHDs menghidroksilasi HIF1 α dan HIF2 α pada asam amino prolin. Hidroksilasi HIF dikenali oleh protein *Von Hippel Lindau* (VHL), yaitu *ubiquitin E3 ligase*. Ubiquitinasi HIF1 α dan HIF2 α mengakibatkan degradasi proteasom. Sedangkan pada keadaan hipoksia, HIF1 α dan HIF2 α berdimerisasi dengan HIF1 β dan membentuk faktor transkripsi. Stabilitas HIF dipengaruhi oleh konsentrasi α -KG intraselular dan ROS. D-2-hydroxyglutarate berperan sebagai inhibitor PHDs, sehingga menyebabkan peningkatan HIF.⁹ Peningkatan *signal* HIF1 α mengakibatkan penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam transkripsi fosforilasi oksidatif dan meningkatkan transkripsi gen glikolisis.¹⁴

Mutasi IDH menyebabkan gangguan pada metabolisme selular yang berperan dalam tumorigenesis. *Wild-type* IDH mengkatalisis reaksi *reversal*, yaitu hidroksilasi α -KG membentuk isositrat dengan bantuan NADPH. Reaksi *reversal* berfungsi untuk sintesis asam lemak saat kondisi disfungsi mitokondria atau stress hipoksia. Mutasi IDH mengubah reaksi *forward* atau reaksi *reversal* atau keduanya, menyebabkan perubahan rasio NADP/NADPH.⁹

TUMOR TULANG RAWAN

Menurut *WHO classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, tumor tulang rawan dibagi menjadi jinak dan ganas.

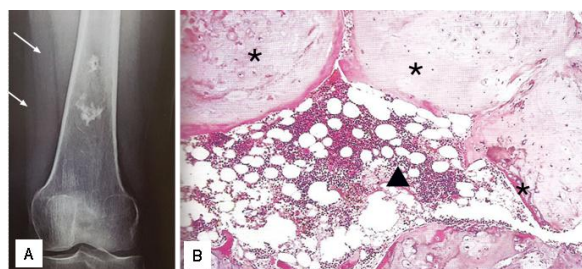
Tumor Jinak Tulang Rawan

Tumor jinak tulang rawan dibagi menjadi osteokondroma, enkondroma, periosteal kondroma, kondromikroid fibroma, osteokondromiksoma, subungual eksostosis dan *bizarre parosteal osteochondromatous proliferation*, *synovial chondromatosis* dan kondroblastoma. Penyakit Ollier dan sindrom Maffucci memiliki risiko menjadi kondrosarkoma konvensional sentral sekunder masing-masing 35% dan lebih dari 50%. Osteokondroma dapat menjadi kondrosarkoma perifer sekunder sebesar 1-5%. Tumor jinak tulang rawan yang mengalami mutasi IDH adalah enkondroma (penyakit Ollier dan sindrom Maffucci).^{2,4,31}

a. Enkondroma

Enkondroma merupakan tumor jinak tulang rawan yang terjadi pada intramedular dengan angka kejadian 10-25 %. Ditemukan pada usia 5-80 tahun. Insiden pada laki-laki sama dengan pada perempuan.³ Sering terdapat di metafisis dan diafisis tulang tubular panjang dan tulang tubular pendek. Enkondroma dapat berupa lesi soliter (enkondroma soliter) atau multipel (penyakit Ollier dan sindrom Maffucci).² Lesi multipel ditemukan pada enkondromatosis non-hereditas. Penyakit Ollier (40%) merupakan enkondroma multipel umumnya unilateral dan sindrom Maffucci (53%) merupakan enkondroma multipel disertai hemangioma sel spindle.^{2,3} Risiko keganasan meningkat bila berlokasi di pelvis.^{2,4}

Enkondroma berukuran kurang dari 5 cm, berwarna abu-abu keputihan dan terdapat bagian yang berwarna putih, berbatas tegas. Secara mikroskopik, tumor ini menunjukkan gambaran multinodular dengan septa jaringan ikat dan trabekula tulang lamelar tipis yang mengelilingi nodul. Diantaranya terdapat sumsum tulang. Pada enkondroma dapat juga ditemukan erosi tulang namun tidak menginvasi sistem Haversian atau mendestruksi trabekula tulang serta tidak menginvasi jaringan lunak sekitarnya. Enkondroma pada *phalanges* menunjukkan gambaran mikroid dan hiper-selular. Pada enkondroma ditemukan mutasi somatik IDH1 dan IDH2.²⁻⁴

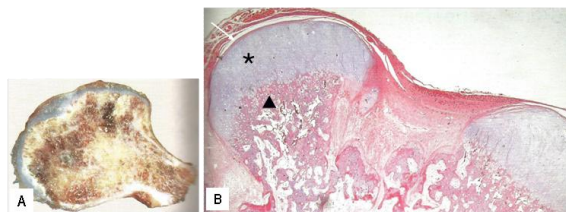


Gambar 7. Enkondroma. A. Tumor pada diafisis femur menunjukkan pola mineralisasi terdiri atas trabekula dan kalsifikasi berbentuk cincin atau *arc-like* (tanda panah). B. Massa tumor tulang rawan multinodular dikelilingi oleh trabekula tulang tipis (*) dengan sumsum tulang diantaranya ($\blacktriangle$).³⁷

b. Osteokondroma

Osteokondroma merupakan salah satu tumor jinak tulang rawan yang sering ditemukan dengan angka kejadian 35% dari seluruh tumor jinak tulang rawan. Hampir 15% keganasan ini menunjukkan lesi multipel yang disebut autosomal dominan osteokondroma multipel hereditas. Lebih dominan pada laki-laki dan umumnya pada 3 dekade pertama kehidupan. Tumor ini umumnya asimtomatik. Osteokondroma ditemukan pada metafisis tulang panjang sekitar lutut atau siku. Gambaran makroskopik yang ditemukan yaitu massa sesil atau bertangkai pada permukaan dan pada pembelahan, terdapat kontinuitas antara massa dengan korteks dan intramedular.³¹

Secara mikroskopik, terdapat 3 lapisan yaitu perikondrium, di bagian bawahnya terdapat *capping* tulang rawan yang menyerupai lempeng pertumbuhan dengan susunan yang tidak teratur disertai osifikasi endokondral. Perubahan sekunder yang dapat ditemukan adalah kalsifikasi dan degenerasi miksoid. Transformasi keganasan pada osteokondroma menjadi kondrosarkoma perifer sekunder dihubungkan dengan peningkatan ekspresi kolagen tipe X dan hipervaskularisasi. Perubahan genetik osteokondroma ditemukan akibat mutasi EXT1 atau EXT2.^{2,4,31}



Gambar 8. Osteokondroma. A. Pada pembelahan tampak kontinuitas korteks dengan intramedular serta tulang di bawahnya. B. Pembesaran kecil menunjuk-

kan 3 lapisan: perikondrium (panah putih), tulang rawan (*), dan trabekula tulang ($\blacktriangle$).³¹

Tumor Ganas Tulang Rawan Kondrosarkoma)

Kondrosarkoma adalah tumor mesenkimial agresif atau ganas dengan karakteristik memproduksi matriks tulang rawan yang abnormal. Berdasarkan WHO *Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, kondrosarkoma dibagi menjadi kondrosarkoma konvensional (80-85%), kondrosarkoma *dedifferentiated* (6%-10%), kondrosarkoma periosteal (2%), kondrosarkoma mesenkimial (2%), dan kondrosarkoma *clear cell* (1%).^{2,3}

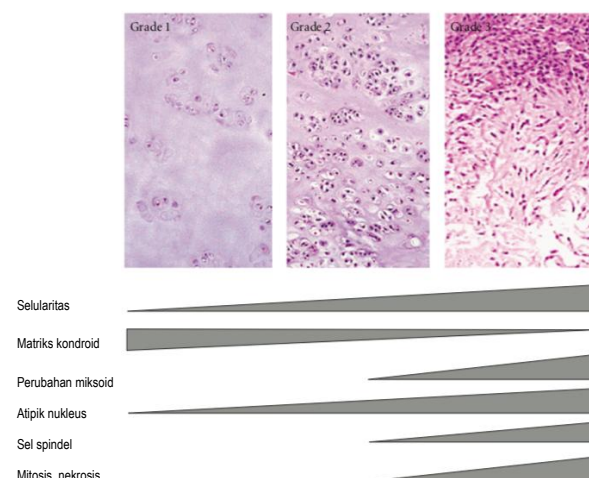
Kondrosarkoma ditemukan pada usia 20-80 tahun dan lebih dominan pada laki-laki. Nyeri merupakan keluhan tersering pada 95% pasien.⁴ Dapat disertai pembengkakan lokal atau fraktur patologis.³ Predileksi tersering adalah di tulang pelvis (ilium), tulang panjang, dan tulang iga. Jarang ditemukan pada tulang tubular pendek.² Diagnosis kondrosarkoma ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, radiologi, dan histopatologi.¹

a. Kondrosarkoma Konvensional

Kondrosarkoma konvensional merupakan tipe yang tersering ditemukan dibandingkan dengan tipe kondrosarkoma yang lain. Kondrosarkoma konvensional terbagi menjadi sentral (85-90%) dan perifer (10-15%) berdasarkan letaknya.² Kondrosarkoma sentral konvensional adalah tumor tulang rawan yang berasal dari medula, sedangkan kondrosarkoma perifer konvensional adalah tumor yang muncul di permukaan tulang (periosteum). Kondrosarkoma sentral dibagi menjadi primer dan sekunder.

Prognosis kondrosarkoma ditentukan berdasarkan *grade*, yaitu selularitas, pleomorfisme inti, dan jumlah metastasis (Gambar 10).¹² Tumor tulang rawan atipik/kondrosarkoma *grade* 1 memperlihatkan selularitas sedang, inti yang hiperkromatik, nukleus sebagian membesar dan mitosis tidak ditemukan. Enkondroma dan tumor tulang rawan atipik/kondrosarkoma *grade* 1 sulit dibedakan dan perbedaannya sangat subjektif. Kondrosarkoma *grade* 2 ditandai dengan hiperselularitas, inti yang lebih pleomorfik, terdapat komponen matriks miksoid, dan ditemukan mitosis. Kondrosarkoma *grade* 3 ditampilkan dengan gambar yang hiperselular, pleomorfik inti keras, dan mitosis mudah ditemukan. Bila terdapat *grade* yang berbeda pada satu sediaan kondrosarkoma, maka area dengan *grade*

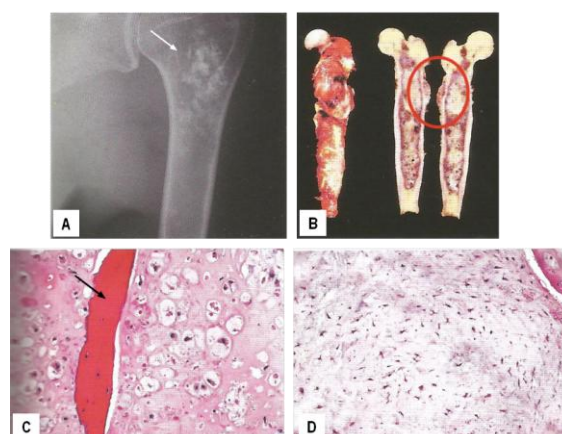
histologi tertinggi yang digunakan sebagai prediktor untuk prognosis.^{2,3}



Gambar 9. Gambaran sel *grade* 1 sampai *grade* 3¹²

Kondrosarkoma Sentral Primer

Kondrosarkoma sentral primer merupakan kondrosarkoma yang timbul tanpa didahului oleh prekursor tumor jinak dengan angka kejadian sekitar 85%. Insiden puncak kondrosarkoma primer terjadi pada usia 50-70 tahun. Umumnya ditemukan pada tulang pelvis (ilium), proksimal femur, proksimal humerus, distal femur dan tulang iga.^{3,4} Gambaran radiologi tulang pada kondrosarkoma sentral primer menunjukkan gambaran radiolusen dengan distribusi puntata atau opaksitas berbentuk seperti cincin (merupakan mineralisasi), disebut juga kalsifikasi *popcorn*.^{2,3} Massa tumor secara makroskopik tampak translusen, berbentuk lobular, berwarna biru keabuan atau putih, kadang didapatkan materi miksoid atau mukoid dan kistik. Pada sediaan mikroskopik dengan pembesaran kecil tampak massa tulang rawan berwarna biru keabuan, tersusun berlobus-lobus dibatasi oleh sekat jaringan ikat dan menginfiltrasi trabekula tulang.³



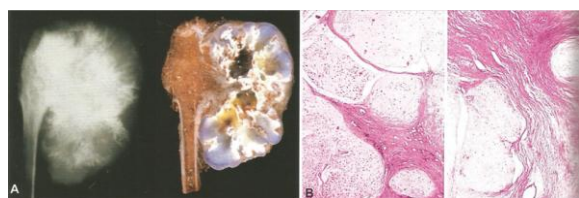
Gambar 10. Kondrosarkoma sentral primer. A. Foto polos menunjukkan kondrosarkoma derajat rendah dengan kalsifikasi seperti *popcorn* (panah putih). B. Pembelahan menonjolkan proksimal femur tampak erosi korteks iregular. C. Trabekula tulang di antara massa kondroid (panah hitam). D. Perubahan miksoid.³

Kondrosarkoma Sentral Sekunder

Kondrosarkoma sentral sekunder merupakan tumor tulang rawan yang berada di sentral dan didahului tumor jinak (enkondroma). Kondrosarkoma sentral sekunder ditemukan di pelvis, humerus, femur, atau tulang iga. Umumnya pada usia lebih muda dibanding dengan kondrosarkoma sentral primer. Gejala klinis, makroskopik, dan mikroskopik menyerupai kondrosarkoma primer. Prognosis kondrosarkoma sentral sekunder tergantung pada lokasi dan *grade* tumor.^{2,3}

Kondrosarkoma Perifer Sekunder

Kondrosarkoma perifer sekunder merupakan tumor tulang rawan ganas yang jarang ditemukan dan merupakan transformasi maligna dari osteokondroma. Umumnya ditemukan pada usia muda.⁴ Predileksi tersering kondrosarkoma ini adalah di tulang pelvis dan tulang bahu. Gambaran radiologi yang ditemukan menunjukkan mineralisasi yang iregular.²⁻⁴ Penebalan *capping* tulang rawan berukuran lebih dari 1,5 sampai dengan 2 cm mencurigakan suatu transformasi ganas. Secara mikroskopik, kondrosarkoma perifer sekunder mempunyai gambaran berlobus-lobus, mitosis, perubahan miksoid, kistik dan peningkatan vaskularisasi. Kondrosarkoma perifer sekunder cenderung *low grade*, namun memiliki prognosis lebih buruk bila terdapat pada tulang bahu dan tulang pinggul.^{2,3}

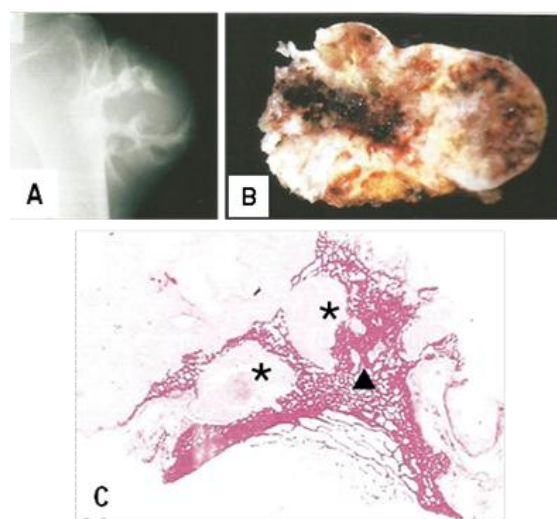


Gambar 11. Kondrosarkoma perifer sekunder pada pasien osteokondroma multipel. A. Penebalan *capping* tulang rawan dan *flaring* korteks (kanan) dan berbatas tidak tegas dengan mineralisasi iregular (x-ray). B. Nodul-nodul tulang rawan di perifer dengan *margin* iregular.³

b. Kondrosarkoma Periosteal

Kondrosarkoma periosteal disebut juga sebagai kondrosarkoma jukstakortikal, merupakan tumor tulang rawan pada permukaan tulang (periosteum). Tumor ini ditemukan pada 3 kasus dari 667 kondrosarkoma pada usia 20-40 tahun dan sedikit lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Predileksi tersering kondrosarkoma tipe ini adalah di metafisis femur dan humerus bagian distal. Pada gambaran radiologi ditemukan gambaran massa lobular besar berukuran lebih dari 5 cm yang berlokasi di korteks. Korteks dapat mengalami penebalan atau penipisan. Jarang ditemukan keterlibatan sumsum tulang. Tampak juga gambaran kalsifikasi yang khas dan lesi di jaringan lunak. Pada makroskopik, tumor berwarna keabuan dan area putih, *gritty* yang menandakan osifikasi endokondral dan kalsifikasi. Tumor mengerosi korteks namun tidak melibatkan intramedular.^{2,3}

Pada gambaran mikroskopik ditemukan tumor berada di luar permukaan tulang berbatas tegas dengan area kalsifikasi sekunder dan osifikasi endokondral yang khas, osteoid atau pembentukan tulang secara langsung oleh sel tumor tidak ditemukan.^{2,3} Pada kurang lebih 15% kondrosarkoma periosteal ditemukan mutasi IDH1.² Kondrosarkoma periosteal memiliki prognosis yang lebih baik daripada kondrosarkoma tipe lain. Angka rekurensi sebesar 13-28% dan metas-tasis jarang ditemukan.^{3,4}



Gambar 12. Kondrosarkoma periosteal. A. Gambaran radiologi menunjukkan lesi muncul dari permukaan tulang dengan tampilan multilobular. B. Makroskopik. C. Pada pembesaran kecil, lesi tulang rawan (*) menempel pada korteks (▲).³

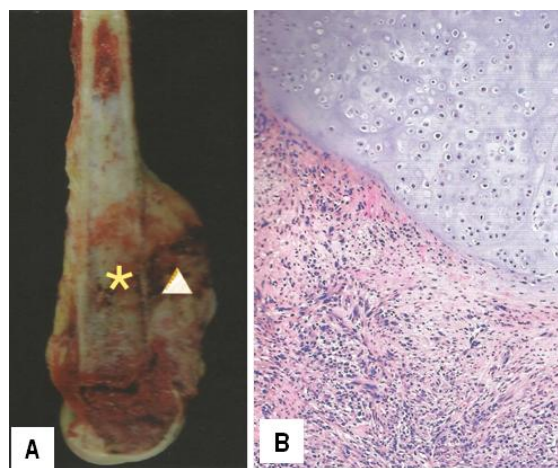
c. Kondrosarkoma *Dedifferentiated*

Kondrosarkoma *dedifferentiated* merupakan kondrosarkoma agresif dengan tampilan histologi bimorfik, yaitu area kondrosarkoma derajat rendah berdampingan dengan sarkoma non-kartilago derajat tinggi. Kondrosarkoma *dedifferentiated* ditemukan 10-15% dari kondrosarkoma sentral. Tipe ini umumnya ditemukan pada usia 15-89 tahun (rata-rata 59 tahun) dan sedikit lebih dominan pada laki-laki. Predileksi kondrosarkoma tipe ini adalah femur, pelvis, dan humerus.^{4,32}

Gambaran radiologi menunjukkan tumor tulang rawan yang agresif, destruktif dan heterogen. Area *dedifferentiated* lebih akurat diidentifikasi melalui gambaran MRI dinamik. Secara makroskopik, terdiri atas massa dengan komponen tulang rawan dan non-kartilago. Komponen tulang rawan berlobus-lobus dengan warna biru keabuan dan berlokasi di sentral, sedangkan komponen sarkoma derajat tinggi *fleshy*, berwarna kuning sampai kuning pucat atau kecoklatan lebih dominan berada di ekstraoseus atau berlokasi di area fraktur patologis.³²

Pada pemeriksaan histopatologi, tampak transisi yang jelas antara tulang rawan hialin derajat rendah dan sarkoma derajat tinggi. Gambaran tulang rawan bervariasi dari yang menyerupai endokondroma sampai kondrosarkoma *grade* 1 atau 2. Komponen sarkoma

derajat tinggi terdiri atas sarkoma tidak berdiferensiasi atau osteosarkoma, dapat juga ditemukan komponen rhabdomiosarkoma, leiomyosarkoma, atau angiosarkoma. Kondrosarkoma *dedifferentiated* memiliki prognosis yang buruk dengan angka kesintasan 5 tahun 7-24%. Faktor-faktor yang memperburuk prognosis yaitu ditemukan fraktur patologis, metastasis pada saat diagnosis, lokasi di pelvis dan usia tua.³² Pada 50% kasus, ditemukan mutasi IDH1 atau IDH2.^{4,32}



Gambar 13. Kondrosarkoma *dedifferentiated*. A. Kondrosarkoma derajat rendah (*) di medula berwarna abu-abu kebiruan dan komponen sarkoma derajat tinggi (▲) menunjukkan tumor ekstraosaus berwarna kuning kecoklatan. B. Transisi yang tampak jelas antara kondrosarkoma derajat rendah dan sarkoma sel spindle derajat tinggi.³²

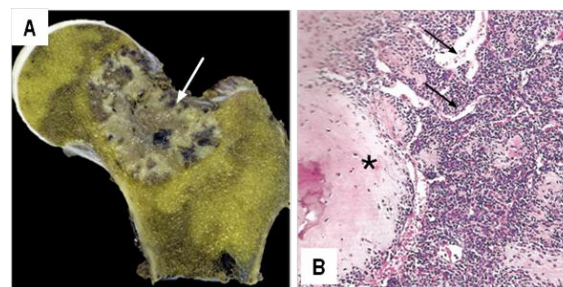
d. Kondrosarkoma Mesenkimal

Kondrosarkoma mesenkimal merupakan tipe kondrosarkoma dengan gambaran histologi bimorfik, yaitu sel berinti bulat berukuran kecil dan pulau-pulau tulang rawan hialin berdiferensiasi baik. Puncak usia kondrosarkoma tipe ini adalah 20-30 tahun dan insiden pada laki-laki sama dengan pada perempuan. Ditemukan di tulang kepala/leher, vertebra, tulang iga, dan pelvis (ilium). Gambaran radiologi menunjukkan lesi skeletal litik dan destruktif dengan batas tidak tegas atau batas tegas dengan tepi sklerotik. Ditemukan juga kalsifikasi/*mottled calcified*, gambaran ini dapat dominan. Tumor menghancurkan tulang sampai membentuk massa di jaringan ikat sekitarnya.^{2,4,33}

Tumor berwarna abu-abu hingga putih atau kemerahan, konsistensi keras hingga lunak, dan massa cenderung berbatas tegas

dengan ukuran diameter terbesar 3-30 cm, beberapa tumor menunjukkan gambaran tulang rawan yang jelas, nekrosis dan perdarahan dapat ditemukan. Gambaran mikroskopik menunjukkan pola bifasik terdiri dari sel bulat/oval berukuran kecil dengan sitoplasma sedikit dan pulau-pulau tulang rawan hialin. Pada area berdiferensiasi buruk, tampak sel bulat berukuran kecil menyerupai gambaran sarkoma Ewing dan pola vaskular seperti mioperisitoma. Sel dapat berbentuk spindle serta ditemukan juga sel datia menyerupai osteoklas dan matriks menyerupai osteoid.^{2,4,33}

Perubahan genetik kondrosarkoma mesenkimal berupa fusi HEY1-NCOA2. Kondrosarkoma tipe ini memiliki komponen sel bulat yang sensitif terhadap kemoterapi dan radio-terapi. Secara klinis perjalanan keganasan ini menahun sehingga membutuhkan *follow-up* jangka panjang. Usia muda umumnya memiliki prognosis lebih baik. Kondrosarkoma mesenkimal pada tulang rahang cenderung indolen dibandingkan lokasi lain.^{2,4,33}



Gambar 12. Kondrosarkoma mesenkimal. A. Lesi berbatas tegas (tanda panah).² B. Pulau tulang rawan (*) dan proliferasi sel dengan banyak pembuluh darah *myopericytoma like pattern* (tanda panah) di sekitarnya.³³

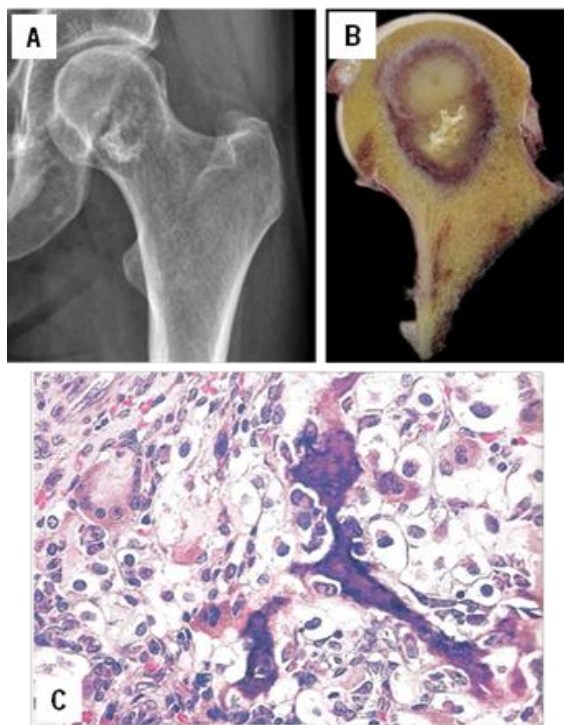
e. Kondrosarkoma Clear Cell

Kondrosarkoma *clear cell* menunjukkan gambaran proliferasi sel tumor dengan sitoplasma jernih. Kondrosarkoma tipe ini banyak ditemukan pada usia 25-50 tahun. Laki-laki cenderung tiga kali lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Dua per tiga kasus kondrosarkoma tipe ini ditemukan pada kaput femur atau humerus. Lokasi lainnya adalah tulang tengkorak, vertebra dan tulang tubular pendek. Gejala umumnya berupa nyeri berkepanjangan, dapat selama lebih dari 1 tahun (55%) atau lebih dari 5 tahun (18%).^{2,4,34}

Pada gambaran radiologi, tampak lesi litik di epifisis tulang panjang berbatas tegas dan

terkadang dijumpai tepi sklerotik. Secara makroskopik, tumor berukuran diameter 2-13 cm, konsistensi lunak, *gritty*, terkadang kistik. Secara mikroskopik, ditemukan sel dengan sitoplasma pucat, jernih atau sedikit eosinofilik dengan membran sitoplasma yang jelas serta nukleus berukuran besar bulat dan anak inti di tengah, mitosis jarang ditemukan. Beberapa lesi mengandung area kondrosarkoma konvensional dan area degenerasi kistik menyerupai kista tulang aneurisma.^{2,4,34}

Tujuh dari delapan kasus kondrosarkoma *clear cell* menunjukkan komplemen diploid atau *near-diploid*, *loss* atau kelainan struktur kromosom 9 dan bertambahnya kromosom 20, terdapat pula perubahan CDKN2A dan ekspresi TP53 yang berlebihan. Terapi tumor ini adalah eksisi *en-bloc* dengan tepi bebas tumor. Eksisi marginal atau kuretase memiliki angka kekambuhan 86%. Metastasis dapat terjadi ke paru-paru atau area skeletal lain.^{2,4,34}



Gambar 13. Kondrosarkoma *clear cell*. A. Gambar-an radiologi menunjukkan lesi litik dengan kalsifikasi. B. Lesi berlobus solid dan lunak.² C. Sitoplasma jernih dan ditemukan beberapa sel datia menyerupai osteoklas.³⁴

f. Kondrosarkoma Miksoid

Kondrosarkoma miksoid skeletal primer merupakan tumor tulang rawan yang sangat jarang.

Sampai saat ini, kondrosarkoma miksoid belum dapat dipastikan merupakan entitas tersendiri atau kondrosarkoma konvensional dengan stroma miksoid yang dominan. Kondrosarkoma miksoid ekstraskletal merupakan tumor ganas jaringan lunak dengan struktur multinodular, stroma yang miksoid dan sel-sel ganas yang menyerupai kondroblas. Kondrosarkoma miksoid ekstraskletal ditemukan di ekstremitas. Pada tumor ini ditemukan translokasi (9;22)(q22;q12.2) yang menyebabkan fusi EWSR1-NR4A3. Beberapa kasus ditemukan translokasi (9;17)(q22;q11.2) yang mengakibatkan fusi RBP56-NR4A3 dan diferensiasi neuroendokrin. Kemoterapi dengan sunitinib efektif mengobati kondrosarkoma tipe ini.⁴

TERAPI TARGET IDH PADA KONDROSARKOMA

Terapi kondrosarkoma dengan eksisi luas disertai tepi sayatan bebas tumor menunjukkan angka kesintasan yang baik. Kondrosarkoma relatif resisten terhadap radioterapi dan kemoterapi.²⁻⁴ Mekanisme regulasi epigenetik mutasi IDH dianggap menarik untuk menjadi salah satu terapi target. Sel kondrosit normal mempresentasikan D-2-HG (produk mutan IDH) dalam jumlah sedikit. Peningkatan D-2-HG dideteksi melalui serum darah atau urin pada penderita mutasi IDH. D-2-hydroxy-glutarate dapat dijadikan *biomarker* untuk memonitor respon terapi.^{19,30}

Li *et al.* memaparkan bahwa terapi mutasi IDH1 pada kondrosarkoma dengan IDH1 inhibitor selektif AGI-5198 menurunkan produksi D-2-HG, menghambat formasi koloni, migrasi sel dan merangsang apoptosis.^{7,38} Suijker *et al.* menyatakan bahwa terapi jangka pendek atau jangka panjang terhadap mutasi IDH1 menunjukkan penurunan kadar D-2-HG, namun tidak menunjukkan efek yang signifikan terhadap proliferasi, migrasi, ataupun metilasi DNA atau histon.³⁰ Sampai saat ini, penelitian terapi inhibitor IDH masih berlangsung (Tabel 2).

Tabel 1. Uji klinis inhibitor IDH yang sedang berlangsung.^{19,26,38,39}

Agen (Perusahaan)	Target mutasi	Fase desain studi
AG-120 (Agiros)	IDH1 (oral)	Fase 1
AG-221 (Agiros/Celgene)	IDH2 (oral)	Fase ½
AG-881 (Agiros)	IDH1 dan IDH2 (oral)	Fase 1
IDH305 (Novartis)	IDH1 (oral)	Fase 1

RINGKASAN

Kondrosarkoma merupakan keganasan tulang yang ditandai dengan abnormalitas produksi matriks tulang rawan. Diagnosis kondrosarkoma ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, radiologi dan histopatologi. Kondrosarkoma konvensional merupakan tipe yang paling sering ditemukan pada keganasan ini. Keganasan ini resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi, sehingga dikembangkan terapi molekular dengan inhibitor *Isocitrate dehydrogenase* (IDH). IDH merupakan enzim metabolisme yang mengubah isositrat menjadi α -KG. Mutasi IDH mengubah α -KG menjadi D-2-HG yang merupakan onkometabolit dan menghambat aktivitas enzim α -KG dependent dioxygenase. Hambatan pada enzim ini mengakibatkan gangguan pada proliferasi dan diferensiasi sel kondrosit serta menyebabkan kondrosarkoma. Mutasi IDH ditemukan pada encondroma, kondrosarkoma konvensional sentral, kondrosarkoma periosteal dan kondrosarkoma *dedifferentiated*. Inhibitor IDH dinilai dapat menjadi terapi target kondrosarkoma di kemudian hari dengan evaluasi kadar D-2-HG melalui sampel plasma darah perifer atau urin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya ucapkan untuk kedua pembimbing saya, dr. Evelina, Sp.PA dan Dr. Dra. Puspita Eka Wuyung, MS. yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada teman-teman PPDS satu angkatan, para senior, dan keluarga atas segala bentuk dukungan dan masukan selama proses pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rozeman LB, Hogendoorn PCW, Bovee JVMG. Diagnosis and prognosis of chondrosarcoma of bone. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002;2:461-72.
2. de Andrea CE, San-Julian M, Bovee JVMG. Integrating morphology and genetics in the diagnosis of cartilage tumors. *Surgical Pathology.* 2017;10:537-52.
3. Hogendoorn PCW, Bovee JVMG, Nielsen GP. Chondrosarcoma (grade I-III), including primary and secondary variants and periosteal chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Fredrik M, editors. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. 4th Edition ed. Lyon: IARC; 2013. p. 264-8.
4. Tinoco G, Wilky BA, Paz-Meija A, Resenberg A, Trent JC. The biology and management of cartilaginous tumors: a role for targeting isocitrate dehydrogenase: the Sylvester Comprehensive Cancer Center; 2015 [cited 2 April 2018]. Available from: <https://meetinglibrary.asco.org/record/104242/edbook-fulltext>.
5. Onishi AC, Hincker AM, Lee FY. Surmounting chemotherapy and radioresistance in chondrosarcoma: molecular mechanism and therapeutic targets. *Sarcoma.* 2011;2011:1-8.
6. Rajani R, Gibbs CP. Treatment of bone tumors. *Surg Pathol Clin.* 2015; 5: 301-18.
7. Li L, Paz AC, Wilky BA, Johnson B, Galoian K, Rosenberg A, et al. Treatment with a small molecule mutant IDH1 inhibitor suppresses tumorigenic activity and decreases production of the onco-metabolite 2-hydroxyglutarate in human chondrosarcoma cells. *PLoS One.* 2015; 10:1-19.
8. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD, Rijswijk CSv, Krol AD, AHM AHMT, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *The Oncologist.* 2008;13:320-9.
9. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov.* 2013;3:730-41.
10. Bovee JVMG, Cleton-Jansen A, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW. Emerging pathway in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol.* 2005; 6:599-607.
11. Gilbert SF. *Osteogenesis: the development of bones*. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000 [cited 2 April 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10056/>.
12. Kim MJ, Cho KJ, Ayala AG, Ro JY. Chondrosarcoma: with updates on molecular Genetics. *Sarcoma.* 2010;2011:1-15.
13. Sutton KM, Wright M, Fondren G, Towle CA, Mankin H. Cyclooxygenase-2 expression in chondrosarcoma. *Oncology.* 2004; 66:275-80.
14. Samuel AE, Costa J, Lindskog DM. Genetic alterations in chondrosarcomas-keys to targeted therapies? *Cell Oncol.* 2014;37:95-105.

15. Boehme KA, Schleicher SB, Traub F, Rolaufts B. Chondrosarcoma: a rare misfortune in aging human cartilage? The role of stem and progenitor cells in proliferation, malignant degeneration and therapeutic resistance. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1-26.
16. Sulzbacher I, Birner P, Trieb K, Muhlbauer M, Lang S, Chott A. Platelet-derived growth factor- α receptor expression supports the growth of conventional chondrosarcoma and is associated with adverse outcome. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1520-7.
17. Ma S, Jiang B, Deng W, Gu ZK, Wu FZ, Li T, et al. D-2-hydroxyglutarate is essential for maintaining oncogenic property of mutant IDH-containing cancer cells but dispensable for cell growth. *Oncotarget*. 2015;6:8606-20.
18. Nagarajan A, Malvi P, Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends Cancer*. 2016; 2: 365-77.
19. Mondesir J, Willekens C, M MT, Botton Sd. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med*. 2016;7:171-80.
20. Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular pathways: isocitrate dehydrogenase mutations in cancer. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 1837-42.
21. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102:932-41.
22. Narahara K, Kimura S, Kikkawa K, Takahashi Y, Wakita Y, Kasai R, et al. Probable assignment of soluble isocitrate dehydrogenase (IDH1) to 2q33.3. *Hum Genet*. 1985;71:37-40.
23. Oh IU, Inazawa J, Kim YO, Song BJ, Huh TL. Assignment of the human mito-chondrial NADP+-specific isocitrate dehydrogenase (IDH2) gene to 15q26,1 by in situ hybridization. *Genomics*. 1996;38:104-6.
24. Schenkein D. Exploring the pathway: IDH mutations and metabolic dysregulation in cancer cells: a novel therapeutic target Alexandria: ASCO; 2015 [cited 2 April 2018]. Available from: <https://am.asco.org/exploring-pathway-idh-mutations-and-metabolic-dysregulation-cancer-cells-novel-therapeutic-target>.
25. Lee SM, Koh HJ, Park DC, Song BJ, Suh TL, Park JW. Cytosolic NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med*. 2002;32:1185-96.
26. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol*. 2016;27:599-608.
27. Gelman SJ, Mahieu NG, Cho K, Llufrío EM, Wenciewicz, Patti GJ. Evidence that 2-hydroxyglutarate is not readily metabolized in colorectal carcinoma cells. *Cancer Metab*. 2015;3:1-10.
28. Achouri Y, Noel G, Vertommen D, Rider MH, Veiga-Da-Cunha M, Schaftingen EV. Identification of a dehydrogenase acting on D-2-hydroxyglutarate. *Biochem*. 2004; 381:35-42.
29. Parker SJ, Metallo CM. Metabolic consequences of oncogenic IDH mutations. *Pharmacol Ther*. 2015;152:54-62.
30. Suijker J, Oosting J, Koornneef A, Struys EA, Gajja SS, Schaap FG, et al. Inhibition of mutant IDH1 decreases D-2-HG levels without affecting tumorigenic properties of chondroma cell lines. *Oncotarget*. 2015; 6:12505-19.
31. Bovee JVMG, Heymann D, Wuyts W. Osteochondroma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PCW, Fredrik M, editors. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 250-1.
32. Inwards C, Hogendoom PCW. Dedifferentiated chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PCW, Fredrik M, editors. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 269-70.
33. Nakashima Y, Pinieux Gd, Ladanyi M. Mesenchymal chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PCW, Fredrik M, editors. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 271-2.
34. McCarthy EF HP. Clear cell chondrosarcoma. In: Christopher DM, Fletcher JAB, Pancras C W Hogendoom, dan Fredrik M, editor. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 273-4.
35. Liu A, Hou C, Chen H, Zong X, Zong P. Genetics and epigenetics of glioblastoma:

- applications and overall incidence of IDH1 mutation. *Front Oncol.* 2016;6:1-9.
36. Cleven AHG, Suijker J, Agrogiannis G, Brujin IHB, Frizzell N, Hoekstra AS, *et al.* IDH1 or -2 mutations do not predict outcome and do not cause loss of 5-hydroxymethylcystosine or altered histone modifications in central chondrosarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2017;7:1-10.
37. Lucas DR, Bridge JA. Chondromas: enchondroma, periosteal chondroma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PCW, Fredrik M, editors. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone.* Lyon: IARC; 2013. p. 252-154.
38. Fujii T, Khawaja MR, DiNardo CD, Atkins JT, Janku F. Targeting isocitrate dehydrogenase (IDH) in cancer. *Discov Med.* 2016;21:373-80.
39. Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM, Huang PH, Lee A, Jones RL. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol.* 2017;13:637-48.