

Eksresi New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1) pada Sarkoma Sinovial dan Non Sarkoma Sinovial Lainnya Sebagai Dasar Pemilihan Pemberian Imunoterapi

Ros Nirmawati, Nurjati Chairani Siregar, Evelina Kodrat
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Penulis Korespondensi: dr. Evelina Kodrat, SpPA(K).
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430
Email: elina_1610@yahoo.com ros.nirmawati@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Sarkoma sinovial adalah sarkoma jaringan lunak derajat tinggi. Modalitas terapi yang ada saat ini belum cukup memuaskan sehingga mendorong perlunya modalitas terapi baru, yaitu imunoterapi yang menargetkan NY-ESO-1 yang diekspresikan oleh sel tumor. Dalam penelitian, perbedaan ekspresi imunohistokimia NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dan diagnosis bandingnya yaitu *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) dan *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) akan diteliti.

Metode

Penelitian analitik potong lintang dilakukan terhadap 28 kasus sarkoma sinovial, 10 kasus MPNST dan 17 kasus DFSP yang berasal dari Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama Januari 2013 sampai Juni 2019. Dilakukan pulasan NY-ESO-1 pada ketiga kelompok dan dikategorikan sebagai positif apabila terpulsa pada lebih dari 50% sel tumor dengan intensitas positif sedang sampai kuat.

Hasil

Ditemukan perbedaan bermakna ekspresi NY-ESO-1 pada kelompok sarkoma sinovial (18/28), MPNST (2/10) dan DFSP (1/17) ($p < 0,001$). Pada analisis lebih lanjut sarkoma sinovial memiliki ekspresi NY-ESO-1 lebih tinggi secara signifikan terhadap MPNST (OR 7,2; $p = 0,016$; *power* 68,7%) dan terhadap DFSP (OR 28,8; $p < 0,001$; *power* 98,9%).

Kesimpulan

Sarkoma sinovial yang mengekspresikan NY-ESO-1 berpotensi untuk mendapat pemberian imunoterapi. Terdapat perbedaan ekspresi imunohistokimia NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial terhadap MPNST dan DFSP.

Kata kunci : sarkoma sinovial, MPNST, DFSP, NY-ESO-1

New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1) Expression in Synovial Sarcoma and Other Non Synovial Sarcoma as Potential Target for Immunotherapy

ABSTRACT

Background

Synovial sarcoma is a rare high grade soft tissue sarcoma. Nowadays, the available therapeutic modalities has not given a satisfactory result yet. Currently, there is a promising therapeutic strategy through immunotherapy targeting NY-ESO-1 which is expressed on tumor. The aim of this study was comparing NY-ESO-1 immunoeexpression between synovial sarcoma and its histologic mimics i.e. malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) and dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Methods

A cross sectional study was done in 28 cases of synovial sarcoma, 10 cases of MPNST and 17 cases of DFSP from archieval material in Department Anatomical Pathology, FMUI/RSCM from January 2013 to June 2019. Immunohistochemical staining was performed using an antibody NY-ESO-1 and it was described positive if it was expressed in more than 50% of tumor with moderate to strong positive intensity.

Results

There is a significant difference ($p < 0.001$) in NY-ESO-1 immunoeexpression among synovial sarcoma (18/28), MPNST (2/10) and DFSP (1/17). Furthermore, synovial sarcoma showed a significantly higher immunoeexpression compared to MPNST (OR 7.2; $p = 0.016$; *power* 68.7%) and DFSP (OR 28.8; $p < 0.001$; *power* 98.9%).

Conclusion

Synovial sarcoma showed a higher expression of NY-ESO-1 thus makes it as a good candidates for immunotherapy. There are differences in the expression of NY-ESO-1 in synovial sarcoma against MPNST and DFSP.

Key words : synovial sarcoma, MPNST, DFSP, NY-ESO-1.

PENDAHULUAN

Sarkoma sinovial adalah sarkoma jaringan lunak derajat tinggi yang jarang yaitu sekitar 5% sampai 10% dari total keseluruhan *soft tissue sarcoma* dan dapat terjadi pada berbagai usia. Sarkoma sinovial merupakan kelompok *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma* yang paling sering terjadi pada remaja dan dewasa muda, sekitar 58% kasus terjadi di usia 10-40 tahun dan sebanyak 77% terjadi sebelum usia 50 tahun. Sarkoma sinovial juga dilaporkan dapat terjadi pada anak usia dibawah 10 tahun.¹⁻⁵

Sarkoma sinovial biasanya muncul sebagai pembengkakan atau massa yang tidak mengganggu sehingga memberikan kesan tidak berbahaya, sebagian kecil disertai dengan rasa nyeri atau nyeri tekan. Pertumbuhannya cenderung lambat, terbatas tegas dan berukuran kecil sehingga terkadang dianggap sebagai lesi jinak pada pemeriksaan fisik dan pencitraan.^{1,2,5}

Prognosis pada pasien sarkoma sinovial dipengaruhi oleh karakteristik penyakit, yaitu ukuran tumor, invasi lokal, tipe histologik, adanya metastasis serta keterlibatan kelenjar getah bening, dan keberhasilan operasi. Pasien dengan tumor yang lebih besar dari 5 cm memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya metastasis. Pasien dengan tipe diferensiasi buruk dianggap memiliki prognosis yang lebih buruk daripada tipe lain. Pasien dengan metastasis yang tidak dapat diterapi juga memiliki prognosis yang buruk.^{1-3,5,7}

Pengobatan utama untuk sarkoma sinovial lokal adalah operasi untuk mengangkat seluruh tumor dengan batas sayatan bebas jaringan tumor bila memungkinkan. Eksisi bedah luas dapat dikombinasikan dengan radioterapi, baik sebelum atau setelah operasi.³ Pengobatan kemoterapi cenderung masih terbatas responsnya pada sarkoma sinovial yang telah bermetastasis. Kemoterapi kadang-kadang dapat menimbulkan respons dan stabilitas penyakit namun toksisitas terapeutik dan perkembangan penyakit menjadi faktor penyulit, kondisi ini mendorong perlunya modalitas terapi baru.^{3,8-13}

Salah satu strategi pengobatan baru sarkoma sinovial adalah pengobatan dengan imunoterapi. Penelitian yang telah ada saat ini dan sudah lebih maju perkembangannya adalah dengan menggunakan sel T yang direkayasa untuk mengenali *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1* (NY-ESO-1). Uji

klinis yang sudah selesai maupun yang sedang berjalan saat ini menunjukkan harapan untuk terus dioptimalkan.¹⁴⁻¹⁶

New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 termasuk dalam kelompok *Cancer Testis Antigen* (CTA). Mekanisme kerja NY-ESO-1 belum dapat dijelaskan secara penuh, meskipun demikian NY-ESO-1 berpotensi terapi sebagai target karena pada umumnya tidak diekspresikan pada jaringan normal tetapi sering diekspresikan pada jaringan kanker. *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1* pada jaringan normal terbatas pada sel-sel germinal yang tidak berdiferensiasi yaitu sel-sel benih testis serta sel-sel benih ovarium janin. Eksresi NY-ESO-1 yang kuat dan homogen dalam sarkoma sinovial telah menjadikannya target yang menarik.¹⁷⁻¹⁹

Penelitian oleh Lai *et al*²⁰ menunjukkan bahwa NY-ESO-1 terekspresi secara kuat, difus dan homogen pada lebih kurang 76% kasus sarkoma sinovial. *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1* paling konsisten diekspresikan di sarkoma sinovial dan jarang diekspresikan pada tumor mesenkimal tipe sel *spindle* lainnya. Hal ini menjadikan penggunaan imunohistokimia NY-ESO-1 berpotensi untuk membedakan sarkoma sinovial dari tumor mesenkimal tipe sel *spindle* lainnya selain sebagai penanda penapisan imunoterapi. Endo *et al*²¹ melakukan penelitian NY-ESO-1 pada tumor mesenkimal dan pada penelitian ini ditemukan sebanyak 49,3% kasus sarkoma sinovial yang terekspresi positif.

Penelitian mengenai ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pola pulasan imunohistokimia NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial yang nantinya dapat digunakan sebagai dasar pemilihan pasien untuk pemberian imunoterapi dan juga mendapatkan informasi mengenai pola pulasan imunohistokimia NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dibandingkan tumor mesenkimal tipe sel *spindle* lainnya yaitu *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) dan *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP). Pemilihan MPNST pada penelitian ini oleh karena MPNST paling didiagnosis banding dengan sarkoma sinovial sedangkan DFSP adalah tumor mesenkimal sel *spindle* low grade yang bersifat agresif infiltratif, yang memiliki beberapa kesamaan dengan sarkoma sinovial antara lain lokasi

tumor umumnya di ekstremitas, usia penderitanya dan dikategorikan pada tumor mesenkimal sel *spindle*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain potong lintang (*cross sectional*), di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Populasi penelitian adalah seluruh kasus sarkoma sinovial, MPNST dan DFSP yang tersimpan di Arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dalam kurun waktu Januari 2013 sampai Juni 2019. Kriteria inklusi adalah sediaan penderita kasus yang telah didiagnosis sebagai sarkoma sinovial dan MPNST yang telah didiagnosis secara histopatologik dan imunohistokimia serta sediaan penderita DFSP yang telah didiagnosis secara histopatologik dengan atau tanpa pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi adalah kasus dengan blok parafin yang tidak memadai atau tidak ditemukan untuk diproses lebih lanjut.

Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dari kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Slaid HE, IHC dan blok parafin serta formulir permintaan dan jawaban kasus sarkoma sinovial yang terkumpul dilakukan penilaian ulang. Blok parafin dipotong 5µm diletakkan pada kaca benda yang telah dilapisi *poly-L-lysine*. Pemanasan dilakukan 30 menit pada suhu 56,5°-60°C, kemudian dideparafinisasi dengan xylol sebanyak 3 kali masing-masing 5 menit dilanjutkan rehidrasi dengan alkohol konsentrasi menurun, masing-masing 5 menit dan dicuci dengan air mengalir 5 menit. Setiap slaid dilakukan *pretreatment* dengan *antigen retrieval procedure* menggunakan Tris EDTA pH 9,0 dan *decloaking chamber* suhu 96° C selama 20 menit, kemudian didinginkan dan dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit. *Blocking* dengan *Block Peroxide Novocastra* selama 40 menit, kemudian dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit. *Blocking background* dengan *Protein Block Novocastra* 30 menit, kemudian dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit. Preparat diinkubasi *overnight* dengan antibodi primer NY-ESO-1; clone E978; 1:100 dan selanjutnya dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit. Inkubasi dengan antibodi sekunder *Post Primary Novolink* 30 menit dan

dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit. Inkubasi selanjutnya dilakukan *Novolink Polimer* selama 30 menit pada suhu ruang dan dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 5 menit. Preparat diinkubasi dengan campuran 1 ml *Novolink substrate buffer* dan 50 µl DAB *chromogen (Diamnio Benzidine Tetrahydrochloride)* selama 60 detik kemudian dicuci air mengalir selama 5 menit. *Counterstain* menggunakan *Haematoxylin Mayer* selama 1 menit, kemudian dicuci air mengalir selama 5 menit. *Bluing* dengan *lithium carbonat* selama 10 detik, kemudian dicuci air mengalir selama 5 menit. Preparat kemudian didehidrasi dengan alkohol konsentrasi meningkat (alkohol 70%, alkohol 96%, dan 2 kali ethanol) masing-masing selama 5 menit. *Clearing* dilakukan dengan xylol I-II-III masing-masing selama 5 menit. Kontrol negatif dan kontrol positif diikutsertakan setiap kali melakukan pulasan. Kontrol positif NY-ESO-1 berasal dari testis normal.

Penilaian hasil pulasan dilakukan dengan cara mengidentifikasi daerah tumor yang terpulas dengan baik kemudian difoto sebanyak 3-5 tempat dengan perbesaran lensa obyektif 40x menggunakan Leica ICC 50 HD yang dilengkapi kamera. Foto diproses menggunakan *image processor software*, kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel yang terpulas hingga mencapai 500 sel tumor pada 3 sampai 5 lapang pandang besar.

Penilaian secara semikuantitatif mengacu pada penelitian Endo *et al*²¹ yaitu berdasarkan persentase sel terpulas dan intensitas pulasan. Presentase sel terpulas dinilai dengan skala 0-100%. Pengukuran intensitas diberikan skor 0-3 (0=tidak ada; 1=positif lemah; 2=positif sedang; 3=positif kuat). NY-ESO-1 terekspresi positif apabila terpulas lebih dari 50% sel tumor dengan intensitas pulasan positif sedang (2) atau kuat (3). Pengolahan data menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS)* dengan uji *Chi-square*, apabila tidak terpenuhi dianalisis dengan uji *Fisher's exact*.

HASIL

Berdasarkan data arsip di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM sejak Januari 2013 sampai dengan Juni 2019 yang memenuhi kriteria inklusi maka didapatkan sebanyak 28 sampel sarkoma sinovial, 10 sampel MPNST dan 17 sampel DFSP. Sampel penelitian ini

memiliki data demografik berdasarkan jenis kelamin, usia rata-rata, dan lokasi tumor. Lokasi tumor sarkoma sinovial ditemukan pada ekstremitas bawah 46,4%, ekstremitas atas 32,1%, batang tubuh 17,9% dan kepala leher 3,6%. Lokasi tumor MPNST ditemukan pada ekstremitas bawah 60%, ekstremitas atas 30%, dan kepala leher 10%. Lokasi tumor DFSP ditemukan pada ekstremitas bawah 23,5%, batang tubuh 23,5%, ekstremitas atas 17,6%, dan kepala leher 35,3%. Data tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Data demografik.

Data demografik	Sarkoma sinovial	MPNST	DFSP
	(n = 28)	(n = 10)	(n = 17)
Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (57,1%)	8 (80%)	9 (52,9%)
Perempuan	12 (42,9%)	2 (20%)	8 (47,1%)
Usia (tahun)			
$\bar{X} \pm$ simpangan deviasi	35,9±15,5	36,6±20,9	39,4±14,3
Lokasi tumor			
Ekstremitas atas	9 (32,1%)	3 (30%)	3 (17,6%)
Ekstremitas bawah	13 (46,4%)	6 (60%)	4 (23,5%)
Batang tubuh	5 (17,9%)	-	4 (23,5%)
Kepala dan leher	1 (3,6%)	1 (10%)	6 (35,3%)

Ekspresi NY-ESO-1 berdasarkan jenis kelamin secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,734$). Ekspresi NY-ESO-1 berdasarkan sebaran usia didapatkan *mean* usia kelompok positif NY-ESO-1 berada pada usia 30,6 tahun dan kelompok negatif NY-ESO-1 berada pada usia 41,1 tahun. Ekspresi NY-ESO-1 pada kelompok positif lebih muda dibandingkan kelompok negatif dengan perbedaan rata-rata usia kelompok positif dan negatif lebih kurang 10,5 tahun dan secara statistik ditemukan bermakna ($p=0,017$). Ekspresi NY-ESO-1 berdasarkan lokasi tumor secara statistik tidak bermakna ($p=0,111$). Data tersaji pada Tabel 2.

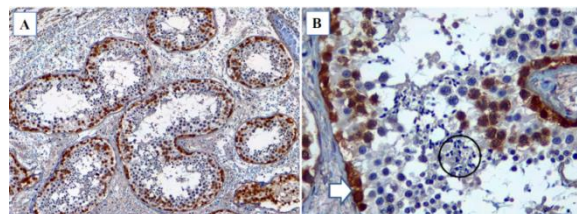
Tabel 2. Ekspresi NY-ESO-1 berdasarkan sebaran data demografik sampel penelitian.

Data demografik	Ekspresi NY-ESO-1		Total	Nilai p
	Positif	Negatif		
Jenis kelamin				
Laki-laki	12 (36,4%)	21 (63,6%)	33	0,734
Perempuan	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22	
Usia (tahun)				
$\bar{X} \pm$ simpangan deviasi	30,6±17	41,1±11,9		0,017
Lokasi tumor				
Ekstremitas atas	6 (40%)	9 (60%)	15	0,111
Ekstremitas bawah	11 (47,8%)	12 (52,2%)	23	
Batang tubuh	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9	
Kepala dan leher	0	8 (100%)	8	

Kontrol positif NY-ESO-1 adalah testis normal (Gambar 1). Sarkoma sinovial pada penelitian ini terdiri atas 22 monofasik sel *spindle*, 3 tipe bifasik, 1 tipe monofasik sel epitelial dan 2 diferensiasi buruk. Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial tipe monofasik sel *spindle* ditemukan sebanyak 63,6% kasus terpulas positif dan 100% kasus bifasik terpulas positif, tipe diferensiasi buruk didapatkan 50% terpulas NY-ESO-1 dan tipe monofasik epitelial 100% tidak terpulas NY-ESO-1 (Gambar 2 dan 3). Perbedaan ekspresi NY-ESO-1 secara statistik didapatkan tidak berbeda bermakna ($p=0,302$). Data ini tersaji pada Tabel 3.

Tabel 3. Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial berdasarkan sub tipe histopatologik.

	Ekspresi NY-ESO-1		Total	Nilai p
	Positif	Negatif		
Monofasik sel <i>spindle</i>	14 (63,6%)	8 (36,4%)	22	0,302
Bifasik	3 (100%)	0	3	
Monofasik epitelial	0	1 (100%)	1	
Diferensiasi buruk	1 (50%)	1 (50%)	2	
Total	18	10	28	



Gambar 1. Ekspresi NY-ESO-1 pada kontrol positif testis normal. A. Tubulus seminiferus terpulas positif pada sel-sel spermatogenik awal. B. Sel spermatogenik awal terpulas positif NY-ESO-1 di sitoplasma dan sebagian inti sel (\Rightarrow) dan tidak terpulas pada spermatid (\bullet). (A. 100x; B. 400x).

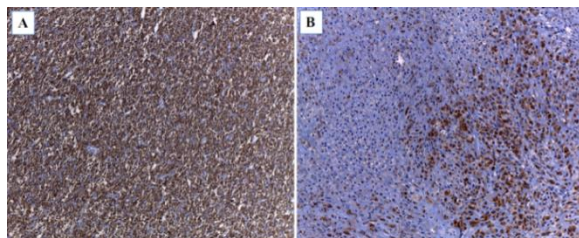
Sarkoma sinovial yang terpulas positif NY-ESO-1 didapatkan sebanyak 64,3%, MPNST sebanyak 20% terpulas positif dan pada DFSP ditemukan 5,9% terpulas positif pada varian fibrosarcomatous. Pada kelompok DFSP terdapat 2 varian fibrosarcomatous. Ekspresi NY-ESO-1 pada MPNST dan DFSP terpulas di sitoplasma sel tumor dengan intensitas pulasan positif sedang sampai kuat (Gambar 4 dan 5).

Hasil ini dilakukan pengujian statistik dan didapatkan hasil ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dengan kelompok keseluruhan bukan sarkoma sinovial (penggabungan MPNST dan DFSP) didapatkan berbeda bermakna dengan nilai $p<0,001$. Ekspresi NY-ESO-1 kelompok sarkoma sinovial dengan MPNST

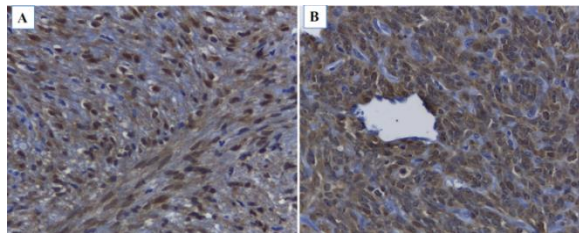
didapatkan berbeda bermakna dengan nilai $p=0,016$. Ekspresi NY-ESO-1 kelompok sarkoma sinovial dengan DFSP juga didapatkan berbeda bermakna dengan nilai $p<0,001$. Kemudian dilakukan perhitungan *power* penelitian oleh karena besar sampel kelompok MPNST dan DFSP yang tidak mencapai batas minimal besar sampel. *Power* penelitian ekspresi NY-ESO-1 pada kelompok sarkoma sinovial terhadap MPNST didapatkan sebesar 68,7% dan *power* penelitian terhadap DFSP sebesar 98,9%. Data ekspresi NY-ESO-1 tersaji pada Tabel 4.

Tabel 4. Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial, MPNST dan DFSP.

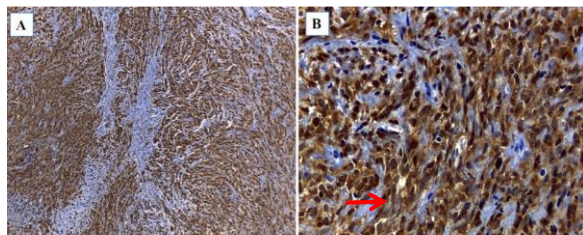
	Ekspresi NY-ESO-1		Total	Nilai p
	Positif	Negatif		
Sarkoma sinovial	18 (64,3%)	10 (35,7%)	28	
Non sarkoma sinovial	3 (11,1%)	24 (88,9%)	27	<0,001
MPNST	2 (20%)	8 (80%)	10	0,016
DFSP	1 (5,9%)	16 (94,1%)	17	<0,001



Gambar 2. Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dengan intensitas positif kuat di sitoplasma. A. Terpulas difus. B. Terpulas setempat-setempat. (A-B.100x).

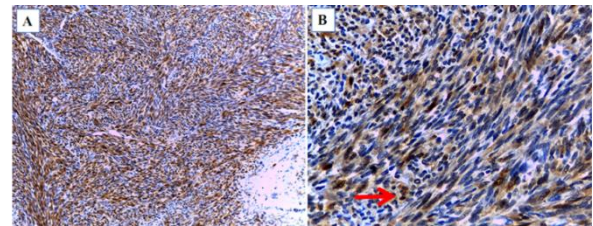


Gambar 3. A dan B. Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dengan intensitas pulasan positif sedang. (A-B. 400x).



Gambar 4. Ekspresi NY-ESO-1 pada *malignant peripheral nerve sheath tumor*. A. Terpulas positif pada lebih

dari 50% sel tumor. B. Positif kuat di sitoplasma sel tumor (→). (A. 100x; B. 400x).



Gambar 5. Ekspresi NY-ESO-1 pada *dermatofibrosarcoma protuberans* varian *fibrosarcomatous*. A. Terpulas positif pada lebih dari 50% sel tumor. B. Positif sedang hingga kuat di sitoplasma sel tumor (→). (A. 100x; B. 400x).

DISKUSI

Ekspresi NY-ESO-1 berdasarkan sebaran usia didapatkan *mean* usia pada kelompok positif NY-ESO-1 berada pada usia 30,6 tahun dan *mean* usia pada kelompok negatif NY-ESO-1 berada pada usia 41,1 tahun. Ekspresi NY-ESO-1 pada kelompok positif lebih muda dibandingkan kelompok negatif dengan perbedaan rata-rata usia lebih kurang 10,5 tahun. Hal ini secara statistik ditemukan bermakna ($p=0,017$). Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi NY-ESO-1 dengan usia pada penelitian ini. Temuan ini mungkin disebabkan oleh kecenderungan usia kelompok sarkoma sinovial berada pada kelompok usia muda, dengan *mean* 35,9 tahun. Penelitian oleh Kakimoto *et al*⁴⁴ menunjukkan hasil serupa yaitu ekspresi NY-ESO-1 positif memiliki usia lebih muda.

Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial tipe monofasik sel *spindle* ditemukan 63,6% kasus terpulas positif dan 100% kasus bifasik terpulas positif. Sarkoma sinovial tipe diferensiasi buruk didapatkan 50% terpulas NY-ESO-1 dan pada kelompok tipe monofasik epitelial 100% tidak terpulas NY-ESO-1. Perbedaan ekspresi NY-ESO-1 pada kelompok positif dan negatif berdasarkan sub tipe histopatologik sarkoma sinovial secara statistik ditemukan tidak berbeda bermakna ($p=0,302$).

Sarkoma sinovial yang terpulas positif NY-ESO-1 didapatkan 64,3%, MPNST 20% terpulas positif dan DFSP 5,9% terpulas positif pada varian *fibrosarcomatous*. Ekspresi NY-ESO-1 terpulas positif di sitoplasma sel tumor MPNST dan DFSP varian *fibrosarcomatous* dengan pola difus intensitas positif sedang

hingga kuat.

Ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dengan kelompok keseluruhan bukan sarkoma sinovial (penggabungan MPNST dan DFSP) didapatkan berbeda bermakna ($p \leq 0,001$). Ekspresi NY-ESO-1 kelompok sarkoma sinovial dengan MPNST didapatkan berbeda bermakna ($p=0,016$) dengan *power* 68.7%. Perbedaan ekspresi NY-ESO-1 antara kelompok sarkoma sinovial dengan DFSP juga didapatkan berbeda bermakna ($p < 0,001$) dengan *power* 98.9%. Hasil *power* penelitian pada kelompok sarkoma sinovial terhadap MPNST yang tidak mencapai 80% ini mendorong untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel MPNST yang lebih besar. Hasil ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial pada penelitian ini lebih rendah dari penelitian Lai *et al*²⁰ (76%) dan Jungbluth *et al*⁴¹ (80%) namun lebih tinggi dari penelitian Endo *et al*²¹ (49%). Pada penelitian ini, selain perannya dalam pemilihan pasien untuk terapi target, imunohistokimia NY-ESO-1 berpeluang untuk digunakan sebagai alat diagnostik membedakan sarkoma sinovial dari DFSP.

Penelitian ini menunjukkan ekspresi NY-ESO-1 terpulas pada 18/28 (64,28%) kasus dan 15/18 (83,33%) di antara kasus yang terpulas positif menunjukkan pulasan yang homogen dan difus. Sejumlah 14/22 (63,64%) sarkoma sinovial tipe monofasik sel *spindle* dan 3/3 (100%) sarkoma sinovial tipe bifasik tereksresi NY-ESO-1. Penelitian ini sejalan dengan hasil Jungbluth *et al*⁴¹ yang menunjukkan bahwa umumnya terpulas homogen dengan pola difus. Pola homogen yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan sarkoma sinovial dapat menjadi target yang menarik untuk dilakukan imunoterapi berbasis antigen NY-ESO-1.

Lai *et al*²⁰ menyelidiki peran imunohistokimia NY-ESO-1 dalam pemilihan pasien dan meneliti ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial dengan tumor mesenkimal lainnya. Sarkoma sinovial yang diteliti terdiri atas 46 tipe monofasik sel *spindle* dan 4 tipe bifasik. Sarkoma sinovial tereksresi positif sedang sampai kuat pada lebih dari 50% sel tumor dengan pola difus sebanyak 76%. Tiga kasus menunjukkan ekspresi positif lemah dengan pola fokal dan 9 kasus negatif. Pada keempat lesi bifasik, baik pada komponen *spindle* dan epitelial positif terhadap NY-ESO-1. Lesi mesenkimal lain yang mengekspresikan NY-ESO-1

yaitu 1 kasus MPNST dan 2 kasus DFSP. Lesi mesenkimal lainnya tidak mengekspresikan NY-ESO-1. Hal ini menunjukkan ekspresi NY-ESO-1 pada sarkoma sinovial secara signifikan lebih tinggi daripada neoplasma sel *spindle* lain.²⁰

Endo *et al*²¹ melakukan penelitian ekspresi imunohistokimia NY-ESO-1 dalam skala besar menggunakan *tissue microarray* pada 1.132 lesi mesenkimal jinak dan ganas. Pada penelitian ini di antara tumor mesenkimal, *myxoid liposarcoma* menunjukkan ekspresi NY-ESO-1 tertinggi yaitu 88%, diikuti oleh sarkoma sinovial sebanyak 49%, *myxofibrosarcoma* (35%) dan kondrosarkoma konvensional (28%). Tumor mesenkimal lain yang menunjukkan ekspresi NY-ESO-1 dalam jumlah rendah adalah leiomyosarkoma 14,5% (8/55), DFSP 11,1% (2/18, termasuk satu dari 9 kasus DFSP dengan varian *fibrosarcomatous*), *undifferentiated pleomorphic sarcoma* 11,1% (3/27), dan *pleomorphic rhabdomyosarcoma* 33,3% (1/3). Penelitian ini tidak menemukan adanya imunoreaktivitas pada lesi mesenkimal jinak.²¹

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Penelitian ini merupakan studi retrospektif sehingga bisa terjadi bias dalam pemilihan pasien, terdapat berbagai variasi stadium maupun subtype sarkoma, jumlah sampel MPNST yang sedikit, dan kelompok sarkoma sinovial yang ada belum dilakukan pemeriksaan FISH atau RT-PCR untuk mengonfirmasi translokasi gen.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan ekspresi IHK NY-ESO-1 pada kelompok sarkoma sinovial 18/28 (64,3%), MPNST 2/10 (20%) dan DFSP 1/17 (5,9%). Ekspresi IHK NY-ESO-1 pada kelompok sarkoma sinovial dengan DFSP ditemukan lebih tinggi pada sarkoma sinovial (OR 28,8; $p < 0,001$; *power* 98,9%). Ekspresi IHK NY-ESO-1 pada kelompok sarkoma sinovial dengan MPNST ditemukan lebih tinggi pada sarkoma sinovial (OR 7,2; $p=0,016$; *power* 68,7%). Sarkoma sinovial yang mengekspresikan NY-ESO-1 berpotensi sebagai kandidat imunoterapi. Penelitian lanjut untuk mengetahui ekspresi imunohistokimia NY-ESO-1 sarkoma sinovial terhadap MPNST perlu dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's soft tissue. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2014.
2. Suurmeijer AJH, de Bruijn D, Geurts van Kessel A, Miettinen MM. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. In Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds). Synovial sarcoma. 4th ed. Lyon: IARC Press 2013: 213-5.
3. Thway K, Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18:369-80.
4. Hornick LJ. Practical soft tissue pathology: a diagnostic approach. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2019.
5. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, *et al*. Synovial sarcoma in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36: 257-62.
6. Ladanyi M. Fusions of the SYT and SSX genes in synovial sarcoma. *Oncogene*. 2001;20:5755.
7. Bianchi G, Sambri A, Righi A, Dei Tos AP, Picci P, Donati D. Histology and grading are important prognostic factors in synovial sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1733-9.
8. El Beaino M, Araujo DM, Gopalakrishnan V, Alexander J Lazar AJ, Patrick P Lin PP. Prognosis of T1 synovial sarcoma depends upon surgery by oncologic surgeons. *J Surg Oncol*. 2016;114:490-4.
9. Ferrari A, De Salvo GL, Oberlin O, Casanova M, De Paoli A, Rey A, *et al*. Synovial sarcoma in children and adolescents: a critical reappraisal of staging investigations in relation to the rate of metastatic involvement at diagnosis. *Eur J Cancer*. 2012;48:1370-5.
10. Scheer M, Dantonello T, Hallmen E, Blank B, Sparber-Sauer M, Vokuhl C, *et al*. Synovial sarcoma recurrence in children and young adults. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:618-26.
11. Riedel RF, Jones RL, Italiano A, Bohac C, Thompson JC, Mueller K *et al*. Systemic anti-cancer therapy in synovial sarcoma: A systematic review. *Cancers*. 2018;10:417.
12. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Eckardt JF, Grobmyer SR, Riedel E, *et al*. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg*. 2007;246:105-13.
13. Salah S, Yaser S, Salem A, Al Mousa A, Sheikha AA, Sultan I. Factors influencing survival in metastatic synovial sarcoma: importance of patterns of metastases and the first-line chemotherapy regimen. *Med Oncol*. 2013;30:639. doi: 10.1007/s12032-013-0639-z.
14. Palmerini E, Paioli A, Ferrari S. Emerging therapeutic targets for synovial sarcoma. Expert review of anti cancer therapy. 2014;14:791-806.
15. Pollack SM, Loggers ET, Rodler ET, Yee C, Jones RL. Immune-based therapies for sarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011. 438940. doi: 10.1155/2011/438940.
16. Keung EZ, Tawbi HA. Engineered T Cells in Synovial Sarcoma: Persistence Pays Off! *Cancer discovery*. 2018;8:914-7.
17. Gnjatic S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Güre AO, Ritter G, Jäger E, *et al*. NY-ESO-1: review of an immunogenic tumor antigen. *Adv Cancer Res*. 2006;95:1-30.
18. Esfandiary A, Ghafouri-Fard S. New York esophageal squamous cell carcinoma-1 and cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2015;7:411-39.
19. Thomas R, Al-Khadairi G, Roelands J, Hendrickx W, Dermime S, Bedognetti D, *et al*. NY-ESO-1 based immunotherapy of cancer: current perspectives. *Front Immunol*. 2018;9: 947. doi: 10.3389/fimmu.2018.00947
20. Lai J-P, Robbins PF, Raffeld M, Aung PP, Tsokos M, Rosenberg SA, *et al*. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: significance for NY-ESO-1-based targeted therapy and differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2012;25:854. doi: 10.1038/modpathol.2012.31.
21. Endo M, De Graaff MA, Ingram DR, Ingram DR, Lim S, Lev DC, *et al*. NY-ESO-1 (CTAG1B) expression in mesenchymal tumors. *Mod Pathol*. 2015;28:587-95.
22. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM, *et al*. Soft tissue tumor immunohistochemistry update: illustrative examples of diagnostic pearls to avoid pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:1072-91.

23. Perani M, Antonson P, Hamoudi R. The proto-oncoprotein SYT interacts with SYT-interacting protein/co-activator activator (SIP/CoAA), a human nuclear receptor co-activator with similarity to EWS and TLS/FUS family of proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280:42863-76.
24. Barco R, Hunt LB, Frump AL, Garcia CB, Benesh A, Caldwell RL, *et al*. The synovial sarcoma SYT-SSX2 oncogene remodels the cytoskeleton through activation of the ephrin pathway. *Mol Biol Cell*. 2007;18:4003-12.
25. Nielsen TO, Poulin NM, Ladanyi M. Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy. *Cancer Discovery*. 2015;5:124-34.
26. Fisher C. Synovial sarcoma. *Annals of diagnostic pathology*. 1998;2:401-21.
27. Olsen SH, Thomas DG, Lucas DR. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2006;19:659-68.
28. Pelmus M, Guillou L, Hostein I, Hostein I, Sierankowski G, Lussan C, Jean-Michel Coindre JM. Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 t (X; 18) (SYT-SSX)-positive cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1434-40.
29. Foo WC, Cruise MW, Wick MR, Wick MR, Hornick JL. Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:839-44.
30. Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum JR, *et al*. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:240-6.
31. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, Colby TV, Gibbs AR, Hammar SP, *et al*. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:866-73.
32. Barnes FC, Leon. Synovial sarcoma and malignant mesothelioma of the pleura: review, differential diagnosis and possible role of apoptosis. *Pathol*. 2001;33:142-8.
33. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, Gallagher G, Terrier P, Stauffer E, *et al*. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:4040-50.
34. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, Lin PP. Synovial sarcoma: advances in diagnosis and treatment identification of new biologic targets to improve multimodal therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2145-54.
35. Nielsen GP, Antonescu CR, Lothe RA. Malignant peripheral nerve sheath tumor. In Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds). *WHO classification tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press 2013:187-9.
36. Mentzel T, Pedeutour F, Lazar A, Coindre JM. Dermatofibrosarcoma protuberans. In Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds). *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press 2013:77-9.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology. Introduction to the immune system*. Canada: Elsevier Saunders. 2016:1-26.
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology. Immune responses against tumors and transplants*. Canada: Elsevier Saunders. 2016:221-30.
39. Fratta E, Coral S, Covre A, Covre A, Parisi G, Colizzi F, Danielli R, *et al*. The biology of cancer testis antigens: putative function, regulation and therapeutic potential. *Mol Oncol*. 2011;5:164-82.
40. Chen Y-T, Scanlan MJ, Sahin U, Türeci O, Gure AO, Tsang S, *et al*. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:1914-8.
41. Jungbluth AA, Antonescu CR, Busam KJ, Iversen K, Kolb D, Coplan K, *et al*. Monophasic and biphasic synovial sarcomas abundantly express cancer/testis antigen NY-ESO-1 but not MAGE-A1 or CT7. *Int J Cancer*. 2001;94:252-6.
42. Jungbluth AA, Chen YT, Stockert E, Busam KJ, Kolb D, Iversen K, *et al*. Immunohistochemical analysis of NY-ESO-1 antigen expression in normal and malignant human tissues. *Int J Cancer*. 2001;92:856-60.
43. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, *et al*. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using

PENELITIAN

Eksresi New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1)
Ros Nirmawati dkk

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

- genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol.* 2011;29:917-24.
44. Kakimoto T, Matsumine A, Kageyama S, Asanuma K, Matsubara T, Nakamura T, et

al. Immunohistochemical expression and clinicopathological assessment of the cancer testis antigens NYESO-1 and MAGE-A4 in high-grade soft-tissue sarcoma. *Oncol Lett.* 2019;17:3937-43.