

The Effect of Smarca2 Expression on Tumor Mass Expansion, Lymph Node Enlargement, and Histopathological Type of Nasopharyngeal Carcinoma

Ika Syani Putri Lubis ^{1)*}

¹⁾ Medical Science, Universitas Prima Indonesia

Correspondence Author: lkasyani1012@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.37012/jkmp.v5i1.2813>

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a malignant disease of the nasopharyngeal epithelium. This malignancy is often found in the Rosenmüller fossa. This tumor can spread to various areas and organs of this structure, including the nasal cavity, skull base, parapharyngeal space, and oropharynx. Diet, oncovirus infection, Epstein-Barr virus (EBV), and genetic alterations are some of the causes of NPC development. SMARCA2 is considered a tumor suppressor. To date, very few studies have comprehensively studied the mechanism of SMARCA2 inactivation. Multi-omics analysis was used to study the mechanism of SMARCA2 inactivation in The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and the dCas9-DNMT3a system was used to assess the role of promoter methylation in regulating SMARCA2 transcription. Decreased SMARCA2 expression was significantly associated with SMARCA2 promoter hypermethylation. This study aims to examine the influence of Smarca2 expression on tumor mass expansion, lymph node enlargement, and histopathological type of nasopharyngeal carcinoma. This study used a cross-sectional analytical study design by collecting secondary data from medical records of nasopharyngeal carcinoma patients. The results showed that tumor expansion in NPC patients was generally T3 and T4, with a total of 17 people (68%). Enlarged lymph nodes in the neck most often occurred in N2 and N3, with a total of 21 people (84%). The majority of patients were also in clinical stages III and IV as many as 23 people (92%).

Keywords: *Smarca2, Tumor Mass Expansion, Lymph Node Enlargement, Histopathology Type of Nasopharyngeal Carcinoma.*

Abstrak

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah penyakit ganas pada epitel nasofaring. Lokasi keganasan ini sering ditemukan di fossa rosenmuller. Tumor ini dapat menyebar ke berbagai area dan organ dari struktur ini. Ini juga termasuk rongga hidung, dasar tengkorak, ruang parafaringeal, dan orofaring. Makanan, infeksi oncovirus, epstein-barr virus (EBV), dan perubahan genetik adalah beberapa penyebab perkembangan KNF. SMARCA2 dianggap sebagai penekan tumor. Sampai saat ini, sangat sedikit penelitian yang mempelajari mekanisme inaktivasi SMARCA2 secara menyeluruh. Analisis multi-omics digunakan untuk mempelajari mekanisme inaktivasi SMARCA2 dalam database The Cancer Genome Atlas (TCGA), dan sistem dCas9-DNMT3a digunakan untuk menilai peran metilasi promotor dalam mengatur transkripsi SMARCA2. Penurunan ekspresi SMARCA2 secara signifikan dikaitkan dengan hipermetilasi promotor SMARCA2. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh Ekspresi Smarca2 Dengan Perluasan Massa Tumor, Pembesaran Kelenjar Getah Bening, Dan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik cross sectional dengan mengambil data sekunder dari catatan medis pasien karsinoma nasofaring. Hasil penelitian menunjukkan perluasan tumor pada pasien KNF umumnya merupakan T3 dan T4, dengan jumlah 17 orang (68%). Pembesaran kelenjar getah bening di leher paling sering terjadi pada N2 dan N3, dengan jumlah 21 orang (84%). Mayoritas pasien juga berada pada stadium klinis III dan IV sebanyak 23 orang (92%).

Kata Kunci: Smarca2, Perluasan Massa Tumor, Pembesaran Kelenjar Getah Bening, Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah penyakit ganas pada epitel nasofaring. Lokasi keganasan ini sering ditemukan di fossa rosenmuller. Tumor dapat menyebar ke berbagai area dan organ dari struktur ini. Ini termasuk rongga hidung, dasar tengkorak, ruang parafaringeal, dan orofaring (Chua, 2016). Makanan, infeksi oncovirus, epstein-barr virus (EBV), dan perubahan genetik adalah beberapa penyebab perkembangan KNF, menurut penelitian sebelumnya (Dai et al., 2015). Studi yang dilakukan pada genom tumor yang dikaitkan dengan virus Epstein-Barr (EBV) menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kanker lainnya, kanker ini memiliki sedikit mutasi gen. Sekarang diketahui bahwa perubahan epigenetik memainkan peran penting dalam pembentukan tumor yang berkaitan dengan EBV (Li, 2018).

SMARCA2 dianggap sebagai penekan tumor. Sampai saat ini, sangat sedikit penelitian yang mempelajari mekanisme inaktivasi SMARCA2 secara menyeluruh. Analisis multi-omics digunakan untuk mempelajari mekanisme inaktivasi SMARCA2 dalam database The Cancer Genome Atlas (TCGA), dan sistem dCas9-DNMT3a digunakan untuk menilai peran metilasi promotor dalam mengatur transkripsi SMARCA2. Penurunan ekspresi SMARCA2 secara signifikan dikaitkan dengan hipermetilasi promotor SMARCA2 (Wu, 2019).

Berbagai jenis kanker telah dikaitkan dengan inaktivasi SMARCA2. Beberapa faktor klinis patologis, termasuk ukuran tumor yang lebih besar, stadium T yang lebih tinggi, metastasis limfatik, stadium patologis yang lebih tinggi, invasi vaskular, dan indeks proliferasi yang lebih tinggi, telah dikaitkan dengan ekspresi negatif SMARCA2 (Sun, 2022). Selain itu, telah ditemukan bahwa inaktivasi SMARCA2 berkontribusi pada perkembangan dan perkembangan kanker paru-paru non-kecil (NSCLC). Penemuan ini menunjukkan bahwa inaktivasi SMARCA2 dapat berkontribusi pada perkembangan dan perkembangan NSCLC, membuatnya menjadi target terapi potensial untuk pengobatan penyakit ini (Sun, 2022). Di sisi lain, dari penelusuran kepustakaan yang telah dilakukan, belum ditemukan penelitian yang berkaitan dengan ekspresi SMARCA2 subunit SWI/SNF pada karsinoma nasofaring. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui hubungan antara ekspresi SMARCA2 subunit SWI/SNF dan stadium karsinoma nasofaring.

Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah tumor yang berasal dari epitel nasofaring. Sebagian besar berasal dari dinding lateral, khususnya fossa rosenmuller. Tumor ini akan mulai menyebar ke berbagai area dan organ dari struktur ini. Misalnya, bagian anterior akan masuk

ke rongga hidung, bagian lateral akan masuk ke ruang parafaringeal, bagian inferior akan masuk ke orofaring, dan bagian anterior akan masuk ke rongga tengkorak. Neuropati nervus kranialis terjadi pada pasien yang memiliki hubungan dengan dasar tengkorak (Chua, 2016).

Switching/Sucrose NonFermentable SWI/SNF

Virus Epstein-Barr memainkan peran penting dalam awal penyakit dan perkembangan karsinoma nasofaring, selain mutasi genetik. Karsinogenesis yang terkait dengan EBV adalah proses yang mencakup akumulasi perubahan genetik dalam sel, yang menyebabkan ketidakstabilan genetik dan disregulasi jalur sinyal. Proses ini kemudian menyebabkan perubahan sel, yang memungkinkan pemeliharaan genom EBV dan menghasilkan fenotipe kanker. Disregulasi jalur persinyalan dalam karsinoma nasofaring telah banyak dipelajari. Mereka dapat membantu dalam deteksi dini, prognosis, dan terapi target (Richardo, 2020).

Regulasi ekspresi gen sangat penting untuk siklus sel normal untuk menjaga homeostatis jaringan dan untuk sel kanker untuk menanggapi rangsangan intra dan ekstra seluler, seperti obat-obatan. Untuk memfasilitasi kelangsungan hidup mereka dan mendorong perkembangan tumor, sel kanker mengintegrasikan rangsangan ini dan mengaktifkan beberapa sinyal dan jalur metabolik. Aktivasi atau represi subset gen tertentu adalah langkah penting dalam proses ini. Akibatnya, ekspresi gen diatur secara khusus untuk memulai program transkripsi yang terorganisir yang mengontrol proses seluler penting yang terkait dengan karakteristik sel kanker seperti proliferasi, apoptosis, diferensiasi, metabolisme, migrasi, dan invasi (Ferlier, 2022).

Disregulasi kompleks dalam perombakan kromatin dan struktur sitoskeleton menyebabkan kanker, penyebab utama kematian global. Dua kelas utama kompleks protein yang terlibat dalam perombakan kromatin adalah kompleks histon kovalen yang dimodifikasi dan kompleks protein yang menggerakkan, mengeluarkan, menggantikan, atau mengubah nukleosom dengan menggunakan energi dari hidrolisis ATP. Perubahan dinamis dalam arsitektur kromatin memungkinkan akses protein ke mesin transkripsi di dalam genom DNA yang terkondensasi dan mengontrol ekspresi gen. Strategi terapi yang menargetkan perombakan kromatin menjadi fokus utama dalam pengobatan beberapa jenis kanker (Tang *et al*, 2017).

Analisis fungsional dari karakteristik kanker juga dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang fenomena resistensi sel kanker dan toleransi terhadap terapi yang ditargetkan. Studi baru menunjukkan bahwa mekanisme non-genetik juga berperan penting. Remodeling

kromatin adalah bagian dari mekanisme non-genetik ini, yang membantu mengatur ekspresi gen dalam sel kanker (Ferlier, 2022).

Kromatin sendiri terdiri dari kompleks DNA dan protein, dan fungsi utamanya adalah untuk mengemas molekul DNA yang panjang menjadi struktur yang lebih padat. Remodeling kromatin adalah istilah yang mengacu pada kelompok protein yang mengubah cara pengemasan DNA, yang memungkinkan akses genom DNA yang terkondensasi ke mesin transkripsi sehingga dapat mengatur ekspresi gen. Histon adalah bagian utama dari protein kromatin. Histon terhubung ke DNA dan berfungsi sebagai "pelindung" di sekitar untaian yang terluka. Kromatin disusun dalam berbagai tingkatan, dan yang terpenting terkait dengan nukleosom. Pengulangan dasar kromatin eukariotik dilakukan oleh nukleosom. Nukleosom soliter terdiri dari sekitar 150 pasang basa urutan DNA yang dibungkus di sekitar inti protein histon. DNA perlu dipadatkan menjadi nukleosom agar sesuai dengan inti, dan setiap sel manusia mengandung sekitar 30 juta nukleosom (Krishnamurthy, 2022).

Kompleks SWI/SNF memiliki ukuran yang besar dan terdiri dari sekitar lima belas subunit protein. Dengan mempromosikan kromatin terbuka, mereka memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen dan sangat penting untuk menjaga stabilitas epigenetik selama proses perkembangan. Kompleks SWI/SNF memiliki fungsi utama untuk memobilisasi nukleosom di sepanjang DNA, mengeluarkannya, atau mengubah komposisinya dengan cara yang bergantung pada ATP. Proses ini memungkinkan kromatin untuk mengontrol aksesibilitasnya ke mesin transkripsi, protein pengikat DNA, dan protein lainnya yang berkontribusi pada replikasi dan perbaikan DNA (Andrades, 2023).

Kompleks SWI/SNF sering bermutasi atau tidak aktif pada kanker, yang dapat mengganggu struktur kromatin dan ekspresi gen. Inaktivasi ini dapat menyebabkan tumorigenesis dengan memungkinkan ekspresi onkogen dan penekanan gen penekan tumor (Wanior et al., 2021). Mutasi SWI/SNF umum di beberapa jaringan kanker. Kompleks SWI/SNF memiliki kemampuan untuk berikatan dengan nukleosom dan menggunakan energi ATP untuk mengganggu interaksi DNA dan histon, mengubah histon, mengubah struktur nukleosom, dan mengubah mekanisme regulasi dan transkripsi (Wang, 2023).

SMARCA

Setiap hari, DNA manusia mengalami kerusakan yang berbahaya. Sumber kerusakan internal adalah aktivitas metabolisme intraseluler yang menghasilkan spesies oksigen reaktif, sementara sumber kerusakan eksternal adalah radiasi ion, zat karsinogen kimiawi,

dan peristiwa lainnya yang dapat merusak lingkungan. Selain dapat menyebabkan kerusakan DNA, hal-hal ini juga dapat menyebabkan kerusakan pada rantai ganda, yang dapat menyebabkan kerusakan genetik. Kerugian rantai ganda dapat menyebabkan penyimpangan molekuler seperti mutasi gen dan translokasi kromosom jika tidak diperbaiki dengan benar. Peningkatan karsinogenesis adalah hasil akhir. Untuk mencegah kerusakan genomik dan berbagai penyakit yang disebabkan, sel manusia telah mengembangkan mekanisme yang dikenal sebagai respon untuk mendeteksi kerusakan DNA, memberi sinyal, dan memperbaiki lesi DNA yang disebabkan oleh kerusakan rantai ganda. Dalam jaringan kromatin, DNA yang rusak diperbaiki melalui berbagai mekanisme, termasuk metilasi DNA, perubahan post-translasi histone, dan perubahan nukleosom melalui remodeling kromatin yang bergantung pada kompleks ATP (Wang, 2023).

Berbagai jenis kanker telah dikaitkan dengan inaktivasi SMARCA2. Beberapa faktor klinis patologis, termasuk ukuran tumor yang lebih besar, stadium T yang lebih tinggi, metastasis limfatik, stadium patologis yang lebih tinggi, invasi vaskular, dan indeks proliferasi yang lebih tinggi, telah dikaitkan dengan ekspresi negatif SMARCA2 (Sun, 2022). Tingkat SMARCA2 berbeda-beda untuk setiap jenis kanker. Mutasi SMARCA2 ditemukan dalam beberapa situasi, sementara ekspresinya berubah dalam situasi lain. Misalnya, mutasi SMARCA2 ditemukan pada medulloblastoma, kanker pankreas, kanker payudara, kanker prostat, dan tumor rhabdoid (Han, 2015). Ekspresi negatif SMARCA2 terkait dengan subtipe histologis asinar dan papiler serta subtipe histologis padat dan mikropapiler pada kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) (Sun, 2022). Selain itu, ada bukti defisiensi SMARCA2 pada kanker prostat dan lambung.

KNF disebabkan oleh faktor host, faktor lingkungan, dan infeksi virus epstein-barr. Faktor host memiliki tumor supresor, yaitu kompleks remodeling kromatin, yang mengontrol pembelahan sel. Salah satu faktor etiologi KNF adalah kompleks switching atau sukrosa nonfermentasi (SWI/SNF). Untuk mencegah pertumbuhan tumor di berbagai jaringan, proses kompleks ini diperlukan.

SMARCA2, subunit SWI/SNF, bertanggung jawab atas pengaturan ekspresi gen melalui perubahan kromatin melalui hidrolisis ATP. Kompleks protein jaringan menggunakan energi yang dihasilkan oleh hidrolisis ATP untuk menyelesaikan perombakan kromatin, mendorong pengaturan transkripsi gen, replikasi, dan perbaikan DNA. Diperkirakan bahwa SMARCA2 berfungsi sebagai penekan tumor, menjaga agar sel tidak berkembang dan membelah secara tidak terkendali. Disregulasi epigenetik dapat disebabkan oleh faktor

lingkungan, yang menginaktivasi TSG tepat pada jalur Wnt dan TP53. Infeksi virus epstein-barr yang dapat mengaktifkan NF-kB dapat menghentikan perkembangan dan progresi kanker.

Banyak perubahan genetik dan epigenetik, termasuk aktivasi onkogen, terlibat dalam karsinogenesis virus dan disregulasi epigenetik. Perubahan epigenetik yang diinduksi oleh EBV adalah peristiwa penting dalam proses karsinogenesis virus dan disregulasi epigenetik (Li et al., 2022). Ciri khas tumorigenesis karsinoma nasofaring adalah disregulasi epigenetik. Infeksi EBV bertanggung jawab atas perubahan epigenetik. Metilasi DNA, modifikasi histon, disregulasi RNA, dan remodelling kromatin adalah beberapa contoh disregulasi epigenetik pada NPC. Faktor remodeling kromatin merupakan faktor epigenetik yang signifikan dan berperan penting dalam perkembangan beberapa keganasan, tetapi peran mereka dalam perkembangan NPC masih belum diketahui (Liao, 2023).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik cross sectional dengan mengambil data sekunder dari catatan medis pasien karsinoma nasofaring. Penelitian dilakukan di beberapa Rumah sakit di Medan. Populasi dalam penelitian ini adalah blok parafin dari pasien onkologi yang didiagnosa ditegakkan secara histopatologi yang berobat ke subdivisi Onkologi- Bedah Kepala Leher. Sampel penelitian adalah blok parafin dari pasien karsinoma nasofaring yang datang ke Poliklinik. Dengan demikian, jumlah subjek yang diperlukan adalah 25 subjek. Pengambilan sampel penelitian adalah dengan secara *non* probability consecutive sampling.

Variabel independen pada penelitian ini adalah Ekspresi SMARCA2 subunit SWI/SNF dan variabel dependen pada penelitian ini adalah Tipe histopatologi, Ukuran tumor, Pembesaran kelenjar getah bening, dan Stadium tumor

Instrumen pada penelitian ini membutuhkan beberapa bahan, reagen dan peralatan sebagai berikut catatan medis penderita dan status penelitian penderita, blok parafin yang utuh, bahan untuk pemeriksaan RT-PCR adalah kit isolasi ekstraksi RNA menjadi cDNA, *evagreen*, *primer* kadar SMARCA2 subunit SWI/SNF, sintesis cDNA. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah jaringan nasofaring penderita KNF berupa blok parafin. Bahan jaringan diperiksa secara RT-PCR dengan menilai kadar SMARCA2 subunit SWI/SNF. Bahan lain

yang digunakan: *Mineral oil*, *Lisis Buffer*, Proteinase K, Dnase, Isopropanolol, *Ethanol*, *Nuclease- Free Water*, RCF, dan Primer dan Reverse.

Setelah ethical clearance dikeluarkan oleh komite etik FK USU lalu dilakukan peminjaman rekam medis pasien di bagian rekam medis RSUP Haji Adam Malik melalui bagian diklit, berdasarkan rekam medis yang ada selanjutnya dilakukan pengambilan data berupa data demografi, jenis histopatologi, perluasan tumor dan pembesaran kelenjaran getah bening. Lalu selanjutnya dilakukan peminjaman blok parafin ke laboratorium Patologi Anatomi RSUP Haji Adam malik. Lalu blok parafin yang ada di bawa ke laboratorium terpadu dan dilakukan pemotongan blok parafin untuk pemeriksaan RT-PCR. Data diambil dari hasil pemeriksaan di Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan dan pemeriksaan RT-PCR di Laboratotium Terpadu FK USU. Data yang telah terkumpul akan diolah menggunakan program SPSS.

Peneliti mengumpulkan dan menelusuri data rekam medis pasien karsinoma nasofaring yang menjalani pengobatan di RSUP Medan pada periode tahun 2021 – 2024. Jaringan biopsi pasien karsinoma nasofaring dikirim ke bagian Patologi Anatomi FK USU untuk dilakukan isolasi DNA dan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR). Pengambilan data berupa usia, jenis kelamin, diagnosis, serta hasil pemeriksaan biopsi pada pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar SMARCA 2

Berikut menampilkan hasil pemeriksaan kadar SMARCA2 Rerata SMARCA2 dari seluruh subyek dalam studi ini adalah -0,50 (SD = 2,74) dengan kadar terendah -6,01 dan tertinggi 2,37.

Tabel 1. Kadar SMARCA 2

Kadar SMARCA 2	n = 27
Rerata (SD)	-0,50 (2,74)
Median (Min – Mak)	0,53 (-6,01 – 2,37)

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Perluasan Massa Tumor Karsinoma Nasofaring

Pada tabel 2 menampilkan hasil analisis hubungan antara kadar SMARCA2 dengan perluasan massa tumor karsinoma nasofaring.

Tabel 2. Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Perluasan Massa Tumor Karsinoma Nasofaring

Perluasan Tumor	n	Kadar SMARCA 2		P
		Rerata (SD)	Median (Min-Mak)	
T1 dan T2	8	-0,39 (1,57)	0,91 (-3,16 – 1,72)	0,485*
T3 dan T4	17	-0,92 (3,09)	0,51 (-6,01 – 2,37)	

**Mann Whitney*

Dari 8 orang subyek dengan T1 dan T2 menunjukkan median SMARCA2 sebesar 0,91, sedangkan pada subyek dengan T3 dan T4 yang berjumlah 17 orang menunjukkan median SMARCA2 yang lebih rendah yaitu 0,51. Dengan menggunakan uji Mann Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SMARCA 2 dengan perluasan karsinoma nasofaring ($p = 0,485$).

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Pembesaran Kelenjar Getah Bening Karsinoma Nasofaring

Pada tabel 3 menampilkan hasil analisis hubungan antara kadar SMARCA2 dengan pembesaran kelenjar getah bening karsinoma nasofaring.

Tabel 3. Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Kelenjar Getah Bening Karsinoma Nasofaring

Pembesaran KGB	n	Kadar SMARCA 2		P
		Rerata (SD)	Median (Min-Mak)	
N1	4	0,48 (1,06)	0,01 (-0,15 – 2,06)	0,941*
N2 dan N3	21	-0,69 (2,93)	0,54 (-6,01 – 2,37)	

**Mann Whitney*

Dari 4 orang subyek dengan N1 menunjukkan median SMARCA 2 sebesar 0,01, sedangkan pada subyek dengan N2 dan N3 yang berjumlah 21 orang menunjukkan median SMARCA2 yang lebih tinggi yaitu 0,54. Dengan menggunakan uji Mann Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SMARCA2 dengan pembesaran KGB pada pasien karsinoma nasofaring ($p = 0,941$).

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring

Pada tabel 4. menampilkan hasil analisis hubungan antara kadar SMARCA 2 dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring.

Tabel 4. Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring

Tipe Histopatologi	n	Kadar SMARCA 2		p
		Rerata (SD)	Median (Min-Mak)	
Non-Keratinizing SCC	22	-0,12 (2,36)	0,54 (-5,81 – 2,37)	0,242*
Undifferentiated Ca	3	-3,29 (4,24)	-5,46 (-6,01 – 1,59)	

*Mann Whitney

Dari 22 orang subyek dengan *non keratinizing SCC* menunjukkan median SMARCA2 adalah 0,54, sedangkan pada subyek dengan *undifferentiated ca* yang berjumlah hanya 3 orang menunjukkan rerata SMARCA2 sebesar -3,29. Dengan menggunakan uji Mann Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar SMARCA 2 dengan tipe histopatologi karsinoma nasofaring ($p = 0,242$).

Discussion

Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 25 partisipan yang memenuhi kriteria inklusi, dengan mayoritas berjenis kelamin laki-laki (76%) dan memiliki usia rata-rata 44,52 tahun. Sebagian besar subjek berusia antara 41-60 tahun (52%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa karsinoma nasofaring (KNF) lebih umum terjadi pada pria daripada wanita dan pada orang dewasa paruh baya. Penelitian epidemiologi untuk karsinoma nasofaring di negara bagian Sarawak juga melaporkan hasil yang mirip penelitian ini, yaitu terdapat perbandingan kasus laki-laki:perempuan sebesar 1:2,5 dan sebagian besar pasiennya berada pada kelompok usia 40 hingga 59 tahun.

Selain interaksi antara kerentanan genetik, paparan lingkungan, dan infeksi virus Epstein-Barr (EBV) yang berperan dalam perkembangan KNF, faktor jenis kelamin dan usia sangat penting untuk diagnosis dan perkembangan kanker, termasuk KNF (Su *et al.*, 2024). Pada populasi berisiko tinggi, insiden KNF menunjukkan satu puncak rentang usia dominan terkait epidemiologinya yaitu pada sekitar usia 45-59 tahun (Chang *et al.*, 2021). Selain itu, terdapat perbedaan gender dalam risiko terkena karsinoma nasofaring dan mortalitas spesifik KNF. Pria secara umum dilaporkan memiliki risiko 2,75 kali lebih tinggi terkena karsinoma nasofaring dan risiko 3,25 kali lebih besar meninggal karena karsinoma nasofaring dibandingkan dengan wanita. Masih belum jelas apakah risiko dan mortalitas ini terkait dengan pola penggunaan tembakau atau rokok yang berbeda antara pria dan wanita (Sinha,

Winters and Gajra, 2024). Selain itu, kontribusi efek protektif estrogen pada wanita terhadap kanker, termasuk KNF, patut dipertimbangkan (Li and Anthony, 2021).

Berdasarkan hasil penelitian ini diperoleh distribusi data dengan perolehan persentase untuk perluasan tumor pada penderita KNF yang dilakukan yaitu sebanyak 25 sampel didominasi oleh tipe perluasan tumor T3 dengan persentase sebanyak 36% dan kemudian diikuti oleh T4 dengan persentase sebanyak 32% dan T1 sebanyak 8%. Perluasan pada tingkatan lebih lanjut sering terjadi pada tingkatan paparan sedari awal untuk tingkatan perluasan tumor terhadap penderita KNF Hasil penelitian ini sejalan dengan Dominguez *et al.*, 2021 studi epidemiologi yang dilakukan dan berdasarkan analisis perluasan tumor diperoleh hasil persentase paling tinggi pada perluasan tumor T3 dan T4 masing-masing sebanyak 42,1% dan 36,2% dan diikuti oleh T2 sebanyak 12,75% dan diikuti oleh T1 dengan persentase sebanyak 8,95% jarak persentase yang dekat memperlihatkan bahwasanya rerata tipe tumor berada diantara rentang T3 dan T4. Akan tetapi dengan adanya perkembangan kemajuan dalam metode diagnostik untuk KNF menyebabkan adanya perubahan tentang temuan perluasan tumor lebih sering terjadi pada tumor tingkat lanjut.

Terdapat variasi yang signifikan dalam data, seperti yang terlihat dalam penelitian yang dilakukan oleh Dai *et al.* (2015), di mana perluasan tumor pada tingkat T3 dan T4 memiliki persentase tertinggi dibandingkan dengan T1 dan T2, masing-masing sekitar 38,70% dan 35,45%. Meskipun uji statistik menunjukkan korelasi yang kuat, namun secara statistik hasil ini tidak signifikan.

Berdasarkan perluasan tumor distribusi data yang diperoleh pada penelitian ini, 64% pasien dengan kasus KNF memiliki beberapa keterlibatan metastasis kelenjar getah bening N2, sedangkan persentase berikutnya adalah 20% pada keterlibatan kelenjar getah bening N3. Hal ini sesuai dengan teori bahwa penilaian pasien KNF didasarkan pada sistem metastasis tumor kelenjar getah bening dari AJCC, dengan sebagian besar jenis kelenjar getah bening termasuk dalam data yang diperoleh. adalah N1 dan N2, jenis perluasan tumor adalah T2 dan T3, sehingga menurut data fase klinis juga yang setara dalam stadium III. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Wu *et al.*, 2020 dalam penelitiannya diperoleh hasil sebagai berikut, 74,16% pasien KNF yang didiagnosa memiliki tipe kelenjar getah bening dengan metastasis KGB dan pasien lain dengan indeks rendah. Dalam studi kasus-kontrol melaporkan 86,4% pasien KNF dengan metastasis limfadenopati ke kelenjar getah bening dan 1398 pasien dengan persentase 45,1% dengan limfadenopati bilateral. Dari penelitian

ini dapat disimpulkan bahwa kejadian keterlibatan KGB menunjukkan pola yang konsisten dengan kriteria yang ditetapkan untuk terapi seperti radioterapi.

Penelitian ini juga sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Awawda et al. (2023) yang melibatkan 64 pasien KNF, didapatkan sebanyak 32 pasien (50%) mengalami keterlibatan KGB N2, diikuti keterlibatan N1 sebanyak 20 pasien (31%) dan keterlibatan N3 sebanyak 3 orang (5%). Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Mak et al. (2015) di Singapura dengan sampel yang lebih besar yaitu 558 pasien, didapatkan keterlibatan KGB terbanyak pada N2 sebanyak 189 pasien (33,9%) dan diikuti keterlibatan N1 sebanyak 173 pasien (31%).

Namun Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan Li et al. (2015) yang menemukan lokasi primer metastasis KNF pada KGB yang dijumpai pada ruang retrofaringeal. Penelitian tersebut melibatkan 817 pasien dengan KNF dan menemukan bahwa yang terbanyak dengan keterlibatan KGB N1 sebanyak 335 pasien disusul oleh N2 sebanyak 255 pasien dan sisanya atau sebesar 180 pasien tidak mengalami metastasis KGB. Banyaknya N2 yang ditemukan pada penelitian ini dapat memperlihatkan bahwa hal tersebut dapat terjadi akibat kurangnya kesadaran dan pengetahuan masyarakat untuk datang ke sentra pelayanan kesehatan sampai keluhannya memburuk.

Banyaknya pasien dengan keterlibatan metastasis kelenjar getah bening N2 pada penelitian ini memperlihatkan rendahnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat mengenai gejala awal tumor sehingga masyarakat terlambat untuk datang ke sentra pelayanan kesehatan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ramadhani Adam Tahun 2017 yang mendapatkan sebanyak 95.7% pasien tidak memiliki pengetahuan tentang kanker sehingga mengalami keterlambatan datang ke tempat pelayanan kesehatan dan sebanyak 52.2% pasien menggunakan pengobatan herbal secara tunggal yang artinya pasien lebih menggunakannya sebagai pengobatan alternatif dari pada pelengkap pengobatan konvensional.

Berdasarkan stadium klinis pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebesar 93,5% pasien KNF berada pada stadium klinis III dan IV, dengan jumlah sebanyak 23 pasien. Sementara itu, hanya sebesar 6,5% pasien (2 orang) yang berada pada stadium klinis II, dan tidak ada pasien dengan stadium klinis I berdasarkan data rekam medis.

Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh beberapa penelitian terdahulu oleh Wang et al. (2016) yang menunjukkan distribusi yang sama dengan penelitian ini, di mana sebagian besar pasien KNF berada pada stadium klinis III dan IV. Kecenderungan untuk menemukan pasien dengan stadium lanjut KNF dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik

faktor yang berkaitan dengan pasien maupun keterlambatan dalam diagnosis, yang pada gilirannya memengaruhi tingginya tingkat metastasis yang berkembang dengan cepat menuju stadium lanjut. Banyak pasien KNF mungkin tidak menyadari gejala yang mereka alami, dan mereka baru mencari perawatan medis ketika gejalanya sudah parah. Selain itu, diagnosis KNF seringkali tidak efektif, terutama karena lokasi tumor di nasofaring sulit untuk diidentifikasi dengan pasti.

Berdasarkan hasil penelitian ini diperoleh distribusi data untuk tipe histopatologi yang diperoleh yang paling banyak dijumpai adalah *Non keratinized squamous cell carcinoma* sebanyak 22 penderita KNF dengan jumlah persentase 88% dan *undifferentiated carcinoma* berjumlah 3 penderita dengan persentase 12%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Argirion *et al.*, 2020) melakukan penelitian jangka panjang dengan mengelompokkan cluster data penderita KNF kedalam skala Asia dan skala lokal yaitu pada wilayah lokal Chiang Mai Thailand dimana diperoleh hasil penelitian dengan pasien KNF melibatkan pasien dengan distribusi data selama 15 tahun diperoleh hasil tipe histopatologi untuk pasien KNF didominasi oleh *Non keratinized squamous cell carcinoma* untuk skala asia sebesar 51,31% sedangkan untuk skala lokal wilayah Chiang Mai Thailand diperoleh persentase sebesar 71,60% kemudian diikuti oleh tipe *undifferentiated carcinoma* untuk skala asia 26,71% dan untuk skala Chiang Mai 8,2%.

Karsinoma nasofaring ditandai dengan distribusi geografis yang berbeda dan umum ditemukan di Asia Timur dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Di daerah dengan insiden tinggi, hampir semua KNF adalah subtipe nonkeratinisasi tidak terdiferensiasi, dan sebagian besar sisanya adalah subtipe nonkeratinisasi terdiferensiasi; sedangkan di daerah dengan insiden rendah, sebagian besar KNF adalah subtipe sel skuamosa dengan keratinisasi (Chang *et al.*, 2021).

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi, 88% pasien pada penelitian ini memiliki tipe *Squamous Cell Carcinoma (SCC) non-keratinizing / non-keratinisasi*, yang juga merupakan tipe histopatologi yang paling umum ditemui pada kasus KNF. Hal tersebut konsisten dengan persentase sub-kelompok utama literatur di atas dimana mayoritas histopatologi KNF adalah tipe non-keratinisasi. Hasil tersebut juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa karsinoma nonkeratinisasi merupakan histologi yang paling umum, hingga sebanyak 94,3% (Beyene *et al.*, 2021). Hal ini memiliki hubungan yang kuat dengan faktor resiko yang berkaitan dengan makanan dan infeksi EBV. EBV berperan dalam transformasi sel epitel nasofaring menjadi sel kanker. Infeksi ini dapat menyebabkan

proliferasi sel yang tidak terkontrol, sering kali menghasilkan tumor dengan tipe histopatologi non-keratinizing (Niedobitek, 2000).

Ekspresi Kadar SMARCA 2

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar SMARCA2 pada subjek penelitian adalah -0,50 dengan nilai tertinggi 2,37 dan terendah -6,01. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi SMARCA2 sangat menurun pada sebagian besar jenis kanker, yang konsisten dengan perannya sebagai penekan/*suppressor* tumor. *SMARCA2* hampir selalu diekspresikan secara menurun pada tumor (Guerrero-Martínez and Reyes, 2018).

Lebih lanjut, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar SMARCA2 yang tinggi berkorelasi dengan prognosis baik pada pasien dengan kanker payudara dan ovarium, adenokarsinoma paru, dan liposarkoma, dan pada kohort pasien dengan karsinoma hepatoseluler hati dan *kidney renal clear cell carcinoma* (KIRC). Sedangkan ekspresi SMARCA2 yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang buruk hanya pada karsinoma usus besar (Guerrero-Martínez and Reyes, 2018).

Kompleks remodeling kromatin SWI/SNF berperan penting dalam berbagai proses seluler termasuk diferensiasi, proliferasi, dan perbaikan DNA. Kompleks SWI/SNF mamalia selalu mengandung salah satu dari dua ATPase yang saling eksklusif dan sangat terkait secara struktural: SMARCA2/BRM atau SMARCA4/BRG1, sebagai subunit katalitiknya, yang menghidrolisis ATP untuk mendorong pergerakan nukleosom. SMARCA2, yaitu ATPase yang penting dalam kompleks remodeling kromatin SWI/SNF, telah muncul sebagai faktor signifikan dalam karsinoma nasofaring (KNF) dan kanker lainnya. Perannya dalam biologi tumor dan potensi sebagai target terapi semakin banyak diteliti (Zhou *et al.*, 2023).

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Perluasan Massa Tumor Karsinoma Nasofaring

Pada hasil penelitian ini, analisis hubungan kadar SMARCA2 dengan perluasan tumor menunjukkan bahwa pada subjek dengan T1 dan T2 rerata SMARCA2 sebesar -0,39, sedangkan pada subjek dengan T3-T4 adalah -0,92. Namun, tidak ditemukan hubungan yang signifikan ($p = 0,485$). Hal ini berbeda dengan literatur sebelumnya yang menunjukkan peran SMARCA2 dalam regulasi tumorigenesis pada beberapa jenis kanker lainnya. Penelitian sebelumnya oleh Jiaqi dkk. menunjukkan bahwa mutasi SMARCA2 pada tumor berkorelasi dengan beban mutasi tumor/ *tumor mutational burden* (TMB) yang lebih tinggi sehingga berpotensi mempengaruhi ekspansi massa tumor (Jiaqi *et al.*, 2023). Selain itu, penelitian

oleh Li dkk. dengan yang melibatkan 4591 kasus yang mencakup 18 jenis kanker juga menemukan bahwa variasi gen kompleks SWI/SNF dikaitkan dengan beban mutasi tumor yang lebih tinggi (Li *et al.*, 2022). Lebih lanjut, penelitian lain mengenai myeloma menemukan bahwa SMARCA2 berinteraksi dengan NSD2 dalam t (4;14), mengatur PTP4A3 melalui *remodeling* kromatin. Menargetkan SMARCA2 dengan PFI-3 (inhibitor SMARCA) menghambat pertumbuhan tumor, yang menunjukkan perannya dalam kontrol.

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Pembesaran Kelenjar Getah Bening Karsinoma Nasofaring

Pada penelitian ini subjek dengan N1 dengan rerata kadar SMARCA2 sebesar 0,48, sedangkan pada subjek dengan N2-N3 rerata kadar SMARCA2 adalah -0,69. Namun, hasil uji statistik tidak menunjukkan hubungan yang signifikan ($p = 0,941$). Hasil ini menunjukkan bahwa SMARCA2 tidak memiliki korelasi yang kuat dengan pembesaran KGB pada pasien KNF. Dalam konteks kanker lain, SMARCA2 telah terbukti berhubungan dengan progresivitas penyakit, tetapi hasil penelitian ini menunjukkan kemungkinan adanya peran yang berbeda pada KNF.

Tidak ada literatur sebelumnya yang secara langsung menjelaskan mengenai hubungan kadar SMARCA2 dengan KGB. Namun, mengenai sistem limfatik, penelitian sebelumnya pada kanker hematologi, yang secara umum diklasifikasikan sebagai limfoma, yang berasal dari sistem limfatik, karena kompleks SWI/SNF terlibat dalam homeostasis proses hematologi, perubahan pada subunit SWI/SNF dapat berkontribusi pada timbulnya atau perkembangan keganasan hematologi. Beberapa peran subunit SWI/SNF pada berbagai keganasan hematologi dapat sangat beragam, mulai dari yang bersifat supresif tumor, hingga yang diperlukan untuk pemeliharaan tumor, atau bahkan bersifat onkogenik. Perubahan pada subunit kompleks SWI/SNF, khususnya pada SMARCA2 terjadi dengan tingkat rekurensi yang tinggi pada berbagai keganasan limfoid dan myeloid. Sebagian besar perubahan genetik menyebabkan hilangnya fungsi subunit, yang menunjukkan peran supresor tumor. Akan tetapi, subunit SWI/SNF juga dapat diperlukan untuk pemeliharaan tumor atau bahkan memiliki peran onkogenik dalam konteks penyakit tertentu (Andrades *et al.*, 2023).

Hubungan Kadar SMARCA 2 dengan Tipe Histopatologi Karsinoma Nasofaring

Pada hasil penelitian ini, subjek dengan tipe histopatologi SCC *Non-Keratinizing* memiliki rerata kadar SMARCA2 sebesar -0,12, sedangkan pada tipe *Undifferentiated Carcinoma* rerata SMARCA2 adalah -3,29. Namun, hasil uji statistik *Mann Whitney* menunjukkan

bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan ($p = 0,242$). Hasil ini konsisten dengan beberapa studi yang menunjukkan bahwa ekspresi SMARCA2 tidak selalu berhubungan dengan tipe histopatologi kanker, meskipun pada jenis kanker lain ekspresi gen ini dapat berperan penting dalam mekanisme molekuler yang terkait dengan diferensiasi sel kanker.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jose A. & Jose C tahun 2018 peningkatan derajat histologis yang tidak berdiferensiasi dikaitkan dengan peningkatan SMARCA4 secara progresif dan penurunan ekspresi SMARCA2. Demikian pula, pada tumor KIRC, ekspresi SMARCA4 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan derajat histologis yang tidak berdiferensiasi, sementara kadar SMARCA2 yang tinggi dikaitkan dengan stadium tumor yang rendah dan histologi yang berdiferensiasi baik. Tidak ada literatur sebelumnya yang secara spesifik menjelaskan mengenai hubungan kadar SMARCA2 dengan tipe histopatologi kanker pada KNF. Namun, ekspresi SMARCA2 negatif pada adenokarsinoma paru secara signifikan dikaitkan dengan perbedaan subtipe histologis yaitu nukleus tingkat tinggi, asinus, dan papiler, serta dengan subtipe histologis padat dan mikropapiler (Sun *et al.*, 2022).

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa mayoritas pasien dengan KNF berusia antara 41 hingga 60 tahun, yang mencakup 13 orang (52%). Jenis kelamin laki-laki lebih dominan, dengan 19 orang (76%). Sebagian besar pasien memiliki tipe histopatologi *Non Keratinized Squamous Cell Carcinoma*, yaitu sebanyak 22 orang (88%). Perluasan tumor pada pasien KNF umumnya merupakan T3 dan T4, dengan jumlah 17 orang (68%). Pembesaran kelenjar getah bening di leher paling sering terjadi pada N2 dan N3, dengan jumlah 21 orang (84%). Mayoritas pasien juga berada pada stadium klinis III dan IV sebanyak 23 orang (92%).

REFERENSI

1. Andrades, A. Peinado, P. Alvarez, J.C. (2023) .SWI/SNF complexes in hematological malignancies: biological implications and therapeutic opportunities. *Molecular Cancer* volume 22, Article number: 39.

2. Argirion I., Arins, K.R., Suwanrungruang, K., Ponginkorn, D., Chitapanarux, I., Sriplung, H., Vatanaspt, and Rozek. (2020). Subtype Specific Nasopharyngeal Carcinoma Incidence and Survival Trends: Differences between endemic and Non-Endemic Populations. Reserach Article. Asian Pacific Joyrnal Cancer, 21(11). 3291-3299.
3. Beyene, E.T. *et al.* (2021) ‘Descriptive epidemiology of nasopharyngeal carcinoma at Tikur Anbessa Hospital, Ethiopia’, *BMC Cancer*, 21(1), p. 540. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08311-8>.
4. Chang, E.T. *et al.* (2021) ‘The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma’, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30(6), pp. 1035–1047. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1702>.
5. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 387(10022): doi:10.1016/S01406736(15)00055-0.
6. Dai W, Cheung AK, Ko JM, et al. (2015). Comparative methylome analysis in solid tumors reveals aberrant methylation at chromosome 6p in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 4(7):1079-1090. doi:10.1002/cam4.451.
7. Ferlier, T. Coulouarn, C. (2022). Regulation of Gene Expression in Cancer—An Overview. *Cells* 2022, 11, 4058. doi: 10.3390/cells11244058.
8. Jiaqi, C. *et al.* (2023) ‘The landscape of SMARCA2 genomic alterations in Chinese cancer patients’, *Annals of Oncology*, 34, p. S257. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2912>.
9. Katharina, E.W. Puchner, T. Schwarz, C. Rippka, J. Ostermann, S. Strobi, U. Hormann, A. (2019). SMARCA2-deficiency confers sensitivity to targeted inhibition of SMARCA4 in esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Scientific Reports* | (2019) 9:11661. doi: 10.1038/s41598-019-48152-x
10. Krishnamurthy N, Kato S, Lippman S, Kurzrock R. (2022). Chromatin remodeling (SWI/SNF) complexes, cancer, and response to immunotherapy. *J Immunother Cancer*.10(9):1–9.
11. Li, L. Brigitte, B.Y. Anthony, T.C. Francis. K.L. Paul M. (2018). Epstein-Barr Virus-Induced Epigenetic Pathogenesis of Viral-Associated Lymphoepithelioma- Like

- Carcinomas and Natural Killer/T-Cell Lymphomas. *Pathogens*, 7, 63; doi:10.3390/pathogens7030063
12. Li, L. Xie, J. Anthony, B. (2021). CpG methylation as epigenetic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnostics. *Ann Nasopharynx Cancer*. doi: 10.21037/anpc-21-9
 13. Li, Y., Yang, X., Zhu, W., Xu, Y., Ma, J., He, C., & Wang, F. (2022). SWI/SNF complex gene variations are associated with a higher tumor mutational burden and a better response to immune checkpoint inhibitor treatment: a pan-cancer analysis of next-generation sequencing data corresponding to 4591 cases. *Cancer Cell International*, 22(1), 347.
 14. Liao LJ, Hsu WL, Chen CJ, Chiu YL .(2023). Feature Reviews of the Molecular Mechanisms of Nasopharyngeal Carcinoma. *Biomedicines*. 11(6):1528. doi:10.3390/biomedicines11061528
 15. Nair SS, Kumar R. (2012). Chromatin remodeling in cancer: a gateway to regulate gene transcription. *Mol Oncol*. 6(6):611-619. doi:10.1016/j.molonc.2012.09.005
 16. Niedobitek, G. (2000). Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Molecular Pathology*, 53(5), 248
 17. Sun, S. Zhang, L.Z. Xiong, S. Zhang, y. (2022). SMARCA2 deficiency in NSCLC: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of a large series from a single institution. *Environmental Health and Preventive Medicine*. <https://doi.org/10.1265/ehpm.21-00254>
 18. Su, Z.Y. *et al.* (2024) 'Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook', *Cancer and Metastasis Reviews*, 43(3), pp. 919–939. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10176-9>
 19. Tang, Y. Wang, J. Lian, Y. (2017). Linking long non-coding RNAs and SWI/SNF complexes to chromatin remodeling in cancer. *Molecular Cancer* volume 16, Article number: 42.
 20. Wang, H. Y., Chang, Y. L., To, K. F., Hwang, J. S. G., Mai, H. Q., Feng, Y. F., Chang, E. T., Wang, C. P., Koon, M., Kam, M., & Cheah, S. L. (2016). *A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma*. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0103-5>

21. Wang, L., & Tang, J. (2023). SWI/SNF complexes and cancers. *Gene*, 870, 147420.
22. Wanior, M. Kramer, A. Knapp, S. (2021). Exploiting vulnerabilities of SWI/SNF chromatin remodelling complexes for cancer therapy. *Oncogene* volume 40, pages3637– 3654 (2021)
23. Wu X, Nie S, McDermott SP, Deol Y, Tan Z, Wicha MS, Lubman DM. A (2020). quantitative proteomics analysis of MCF7 breast cancer stem and progenitor cell populations. *Proteomics*. 2015;15(22):3772–83.
24. Zhang FL, Li DQ. (2022). Targeting Chromatin-Remodeling Factors in Cancer Cells: Promising Molecules in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*.23(21)
25. Zhou, F. *et al.* (2023) ‘Abstract 1137: Identification of a high selective SMARCA2 degrader which effectively suppresses the SMARCA4-deficient tumors in vitro and in vivo’, *Cancer Research*, 83(7_Supplement), p. 1137. Available at: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-1137>.