

Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring Dengan Bantuan *ALDH1 A1* Sebagai Biomarker Dalam Penentuan Stadium

Armansyah Maulana Harahap^{1*}

¹Departement Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia

*Corresponding Author : armansyah.maulana@ui.ac.id

ABSTRAK

ALDH tersebar di seluruh tubuh, mengkatalisis oksidasi aldehida dan berfungsi dalam detoksifikasi seluler, metabolisme dan pensinyalan asam retinoat / retinoic acid (RA) dan perlindungan dari spesies oksigen reaktif / reactive oxygen species (ROS). ALDH diregulasi oleh senyawa asam retinoat termasuk retinoid dan jalur potensial onkogenik seperti WNT/ β -catenin dan MUC1-C/ERK. ALDH kemudian mengoksidasi aldehida yang berpartisipasi dalam mekanisme pensinyalan atau menginduksi kerusakan seluler atau DNA, meminimalkan produksi ROS dan pensinyalan asam retinoat. Mekanisme regulasi ini bergabung untuk menghasilkan efek yang dimediasi ALDH pada diferensiasi dan proliferasi sel, tumorigenesis, stemness dan resistensi terhadap terapi. Metode Penelitian ini menggunakan analisis deskriptif terstruktur dengan kajian telaah literatur. Data artikel baik original article, research article, Review article maupun case report dikumpulkan untuk dianalisa sesuai dengan tujuan dari judul dan penulisan artikel ini. ALDH1 dianggap sebagai penanda / marker CSC, yang dapat menginduksi kanker dengan mempertahankan karakteristik CSC dan memodifikasi metabolisme. Tingkat ekspresi ALDH1 merupakan marker yang membedakan sel punca normal dari sel punca kanker. Studi penelitian klinis telah menemukan bahwa rasio prognostik dari famili gen ALDH1 dapat digunakan sebagai prediktor kuat yang buruk dari berbagai kanker solid. Sebagai prediktor kuat, ALDH1 juga terlibat dalam menurunkan resistensi obat pada kanker padat. Meski masih kontroversial, tidak dapat dipungkiri bahwa sel kanker dengan aktivitas ALDH tinggi dan karakteristik mirip sel punca lainnya terkait erat dengan resistensi obat dan rekurensi tumor. Kesimpulan menyatakan bahwa kadar ALDH1A1 yang tinggi memiliki korelasi terhadap kenaikan stadium pada kejadian karsinoma nasofaring, dimana semakin tinggi ALDH1A1 maka polanya menuju ke stadium IV.

Kata Kunci : ALDH1 A1, Karsinoma, KNF, Stadium, Nasofaring

ABSTRACT

ALDH is distributed throughout the body, catalyzes the oxidation of aldehydes and functions in cellular detoxification, metabolism and signaling of retinoic acid (RA) and protection from reactive oxygen species (ROS). ALDH is upregulated by retinoic acid compounds including retinoids and potential oncogenic pathways such as WNT/ β -catenin and MUC1-C/ERK. ALDH then oxidizes aldehydes that participate in signaling mechanisms or induce cellular or DNA damage, minimizing ROS production and retinoic acid signaling. These regulatory mechanisms combine to produce ALDH-mediated effects on cell differentiation and proliferation, tumorigenesis, stemness and resistance to therapy. This research method uses structured descriptive analysis with literature review. Article Data both original article, research article, Review article and case report are collected to be analyzed in accordance with the purpose of the title and writing of this article. ALDH1 is considered a CSC marker, which can induce cancer by maintaining CSC characteristics and modifying metabolism. The level of expression of ALDH1 is a marker that distinguishes normal stem cells from cancer stem cells. Clinical research studies have found that the prognostic ratio of the ALDH1 gene family can be used as a strong predictor of poor survival of various solid cancers. As a strong predictor, ALDH1 is also involved in lowering drug resistance in solid cancers. Although still controversial, it is undeniable that cancer cells with high ALDH activity and other stem cell-like characteristics are closely related to drug resistance and tumor recurrence. The conclusion states that high Aldh1a1 levels have a correlation to the increase in the stage of nasopharyngeal carcinoma incidence, where the higher the Aldh1a1 the pattern goes to stage IV.

Keyword: ALDH1 A1, Carcinoma, NPC, Staging, Nasofaring

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Penyebab kematian akibat kanker hingga saat ini masih belum jelas dan terutama terkait dengan sel punca kanker / *cancer stem cells* (CSC) dan resistensi obat (AJCC, 2018). CSC adalah subpopulasi sel tumor yang dapat mendorong inisiasi tumor dan dapat menyebabkan relaps. Saat inisiasi tumor, CSC berasal dari sel yang berdiferensiasi atau sel punca jaringan matur. Karena kepentingan klinisnya, beberapa biomarker yang mengkarakterisasi CSC telah diidentifikasi dan dikorelasikan dengan diagnosis, terapi, dan prognosis (Walcher *et al.*, 2020). CSC mempromosikan pembaharuan diri sel kanker, resistensi yang signifikan terhadap kemoradioterapi, dan inisiasi kekambuhan atau rekurensi tumor (Rhien *et al.*, 2020). Penemuan CSC pada tumor KNF telah menjadi lebih umum. Namun pemahaman tentang mekanisme yang mendasari masih terbatas (Soehngen *et al.*, 2014). Peran CSC pada KNF salah satunya pada proses apoptosis. Apoptosis atau *programmed cell death* terjadi normal selama proses perkembangan dan penuaan untuk menjaga homeostatik jaringan. Homeostatik jaringan dipengaruhi oleh proliferasi sel dan keseimbangan antara sel yang hidup dengan yang mati. Proliferasi sel normal berlangsung melalui suatu siklus sel yang terdiri atas empat fase ditentukan oleh waktu sintesis DNA, yaitu fase G1, fase S, fase G2 dan fase M. Fase G1 adalah fase aktivasi metabolik sel. Selanjutnya sel memasuki fase S yaitu fase terjadinya sintesis DNA, lalu pertumbuhan berlanjut selama fase G2 yaitu fase sintesis enzim dan protein serta replikasi kromosom lengkap sebelum memasuki fase M untuk membelah diri. Titik penentu terletak pada G1 yaitu fase sel normal melanjutkan siklus sel atau memasuki fase G0 untuk beristirahat, bergantung pada ada atau tidaknya faktor pertumbuhan (Wanandi *et al.*, 2018). ALDH tersebar di seluruh tubuh, mengkatalisis oksidasi aldehida dan berfungsi dalam detoksifikasi seluler, metabolisme dan pensinyalan asam retinoat / *retinoic acid* (RA) dan perlindungan dari spesies oksigen reaktif / *reactive oxygen species* (ROS). ALDH diregulasi oleh senyawa asam retinoat termasuk retinoid dan jalur potensial onkogenik seperti WNT/ β -catenin dan MUC1-C/ERK (Xue *et al.*, 2020) ALDH kemudian mengoksidasi aldehida yang berpartisipasi dalam mekanisme pensinyalan atau menginduksi kerusakan seluler atau DNA, meminimalkan produksi ROS dan pensinyalan asam retinoat. Mekanisme regulasi ini bergabung untuk menghasilkan efek yang dimediasi ALDH pada diferensiasi dan proliferasi sel, tumorigenesis, *stemness* dan resistensi terhadap terapi (Wardana *et al.*, 2020; Yue *et al.*, 2022). Famili ALDH1 terdiri dari enam gen ALDH manusia, termasuk ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3, ALDH1B1, ALDH1L1, dan ALDH1L2. ALDH1 tidak hanya dapat digunakan sebagai penanda CSC tetapi juga memainkan peran yang tak tergantikan dalam mempromosikan fungsi fisiologis seperti metabolisme alkohol dan sintesis asam retinoat. Pada sel punca manusia normal, ALDH1 dapat secara ireversibel mengubah retinal menjadi asam retinoat di sitoplasma. Kemudian asam retinoat akan ditransfer ke nukleus, yang mengaktifkan *retinoic acid receptor* (RAR), *retinoic acid X receptor* (RXR), dan *nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor β/δ* (PPAR β/δ) untuk meregulasi aktivitas transkripsi gen, yang memainkan peran penting dalam perkembangan manusia dan mempertahankan homeostasis organ manusia (Britton *et al.*, 2011; Harahap and Priawan, 2023).

2. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah tulisan ini membahas bagaimana peran penting ALDH1A1 sebagai biomarker dalam diagnosa lanjutan dari penatalaksanaan karsinoma nasofaring (KNF).

3. Tujuan Penelitian

Tujuan penulisan artikel ini untuk memaparkan letak biomarker ADH1A1 sebagai titik poin penting dalam penatalaksanaan karsinoma Nasofaring (KNF).

4. Manfaat Penelitian

Tulisan ini diharapkan dapat bermanfaat bagi peneliti, praktisi kesehatan dan tim medis maupun pendukung medis dalam melaksanakan dan meng implementasikan penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring (KNF).

II. METODE

Metode yang dilakukan merupakan analisa dan observatif literature secara langsung dengan telaah dan kajian yang diperoleh menyesuaikan dengan tujuan dan judul dari penulisan artikel. Artikel yang dikumpulkan merupakan artikel dari sumber yang terpercaya dan terakreditasi sehingga dapat dipertanggungjawabkan untuk keterbaruan dan sumber data yang disimpulkan. Data yang diperoleh kemudian dilakukan analisa lanjutan secara kualitatif sampai diperoleh benang merah dan skema yang sesuai antar artikel.

III. HASIL PENELITIAN

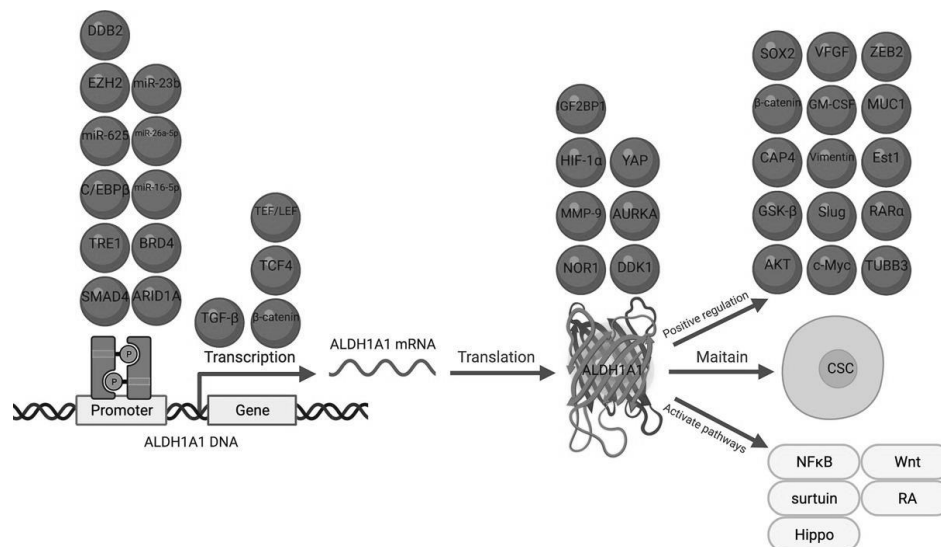
Pada penelitian ini ditemukan adanya ekspresi dari ALDH1 A1 pada artikel yang dikumpulkan dimana beberapa artikel menyatakan penderita KNF yang ada berdasarkan analisa yang digunakan pada Cycling Treshold yang berbeda-beda, berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rerata *cycling treshold (CT)* diperoleh hasil kadar ALDH1 A1 pada stadium klinis III dan IV memiliki kadar lebih tinggi dibandingkan dengan stadium II meskipun kadar *cycling treshold rendah*, dikarenakan kadar Cycling treshold berbanding terbalik dengan kadar gen ALDH1 A1 (*Based of diagnostic molecular scientific*). Berdasarkan analisis yang digunakan pada penelitian (Boila *et al.*, 2015) menggunakan uji statistik dikarenakan distribusi data tidak normal maka diperoleh nilai p-Value sebesar $p=0.378$ dengan makna tidak terdapat signifikansi dan tidak bermakna antara pembesaran Kelenjar Getah Bening dengan kadar ALDH1 A1 pada pasien penderita KNF secara statistik, hal ini dikarenakan distribusi data yang tidak normal dapat dipengaruhi oleh adanya nilai ekstrem yang terdapat pada distribusi data, akan tetapi dari aspek biologis dan kesehatan tingginya tipe histopatologi dapat dipengaruhi oleh tingkat paparan dan pola hidup. Hasil artikel dari beberapa penelitian terdahulu yang diperoleh sesuai dengan teori dimana Peningkatan ekspresi ALDH1A1 pada sel MCF-7 ini dapat diakibatkan oleh karena HIF-1 α dapat menyebabkan terjadinya perubahan fenotipik dari non sel punca kanker, dimana kemungkinan karena sel bersifat heterogen, subset kecil populasi sel punca didalamnya dapat berubah sifat. Hal ini seperti ditemukan pada penelitian *Shiraishi et al.* dimana pada kondisi hipoksia, HIF-1 α dapat berikatan ke promoter ALDH1A1 pada sel yang bersifat ALDH negatif. Hal ini juga mengimplikasikan bahwa perubahan menjadi ALDH positif dari sel ALDH negatif dapat bersifat tidak spesifik Her2. Sementara itu, pada BCSC yang mengekspresikan ALDH1 terjadi perubahan yang sebaliknya. Adanya perbedaan hal ini juga menunjukkan bahwa pada kondisi hipoksia, pembentukan sel ALDH positif dapat diinduksi oleh mekanisme yang berbeda dan berhubungan dengan angiogenesis dalam pertumbuhan tumor. Pembuktian tentang ekspresi gen sudah dibuktikan secara *in vivo* maupun *in vitro* berdasarkan perbedaan tingkat stadiumnya dimana ALDH1 A1 terkespresikan lebih banyak pada stadium lanjut III dan seterusnya, sehingga hasil penelitian ini sesuai dengan teori NPC, sehingga kadar ALDH1 A1 yang diperoleh memiliki ekspresi yang meningkat pada stadium lanjut III dan IV. Hal ini juga dipengaruhi oleh rusaknya afinitas dan sensitifitas dari terjadinya abnormalitas pembelahan sel menyebabkan meningkat dan kadar ALDH1

Maulana Harahap A : Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring Dengan Bantuan ALDH1 A1 Sebagai Biomarker Dalam Penentuan Stadium

ALDH1 yang merupakan isoenzim dari ALDH juga akan meningkat. Penelitian yang sejalan juga dilakukan oleh (Wu *et al.*, 2015) pasien penderita KNF ditemukan berdasarkan analisa ekspresi gen diperoleh kenaikan ALDH1 A1 pada kelompok sampel KNF dengan stadium III dan IV.

ALDH1 termasuk superfamili aldehida dehidrogenase, yang bertanggung jawab untuk oksidasi aldehida menjadi asam karboksilat yang sesuai (Bahmad *et al.*, 2021). ALDH1 pertama kali digunakan sebagai penanda CSC pada sel hematopoietik. Sel kanker ALDH1+ secara signifikan membentuk lebih banyak sel tumor. Ekspresi ALDH1 juga berkorelasi secara signifikan dengan klasifikasi TNM dan penanda *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) termasuk ekspresi vimentin dan hilangnya E-cadherin. (Iglesias *et al.*, 2013). EMT adalah proses di mana sel epitel kehilangan polaritas selnya dan mendapatkan fenotipe sel seperti fibroblast. EMT pertama kali diakui sebagai fitur embriogenesis dan saat ini dianggap penting untuk inisiasi metastasis dengan memberikan sel tumor sifat yang lebih bermigrasi dan invasif (Boila *et al.*, 2015). ALDH1 penting untuk proliferasi sel tumor, kelangsungan hidup, dan resistensi terhadap agen kemoterapi. Kadar aktivitas ALDH1, yang termasuk dalam famili enzim detoksifikasi yang berfungsi untuk mengubah aldehida menjadi asam karboksilat dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk pada kanker payudara dan leukemia, tetapi berkorelasi dengan hasil klinis yang lebih baik pada kanker ovarium dan kanker paru non-sel kecil. Perbedaan yang tampak antara ekspresi ALDH1 pada berbagai tumor dan hasil klinis tersebut dapat merefleksikan anggapan bahwa ALDH1 (Zhou *et al.*, 2019), yang merupakan enzim metabolisme yang ada di berbagai organ, dapat memiliki fungsi yang berbeda di setiap sistem organ, dan dengan demikian mungkin memiliki peran spesifik dalam biologi tumor setiap organ (Frixia *et al.*, 2017). ALDH1 dianggap sebagai penanda / *marker* CSC, yang dapat menginduksi kanker dengan mempertahankan karakteristik CSC dan memodifikasi metabolisme. Tingkat ekspresi ALDH1 merupakan *marker* yang membedakan sel punca normal dari sel punca kanker. Studi penelitian klinis telah menemukan bahwa rasio prognostik dari famili gen ALDH1 dapat digunakan sebagai prediktor kuat yang buruk dari berbagai kanker solid. Sebagai prediktor kuat (Wei *et al.*, 2020), ALDH1 juga terlibat dalam menurunkan resistensi obat pada kanker padat. Meski masih kontroversial, tidak dapat dipungkiri bahwa sel kanker dengan aktivitas ALDH tinggi dan karakteristik mirip sel punca lainnya terkait erat dengan resistensi obat dan rekurensi tumor (Luo *et al.*, 2014; Dhiali *et al.*, 2021). Mekanisme yang mendasari saat ini tidak jelas tetapi dapat melibatkan biosintesis RA, pengambilan ROS dan aldehida toksik dan jalur pensinyalan wnt/ β -catenin, seperti yang ditunjukkan pada Gambar berikut (Britton *et al.* 2012; Ciccone *et al.*, 2020). Peningkatan aktivitas ALDH1 telah ditemukan pada populasi sel punca kanker payudara dan leukemia myeloid akut. Pada KNF, ekspresi ALDH berkorelasi positif dengan fitur klinikopatologis seperti metastasis kelenjar getah bening, stadium klinis, invasi limfatik, dan invasi vaskular (Marchetti *et al.*, 2020). Ekspresi ALDH1 yang berlebihan juga telah terbukti meningkatkan prognosis buruk pada beberapa kanker manusia (Muzio *et al.*, 2012). Sebagaimana yang disebutkan di atas, CSC mempromosikan inisiasi dan perkembangan tumor. ALDH1A1 telah diidentifikasi dan diteliti sebagai salah satu marker atau penanda CSC. Beberapa penelitian telah meneliti mekanisme molekuler di mana ALDH1A1 mempertahankan sifat CSC (Adham, 2012). Studi praklinis menunjukkan bahwa ALDH1 memainkan peran penting dalam kejadian, invasi, dan metastasis berbagai kanker melalui berbagai jalur. Penelitian telah menunjukkan bahwa dalam karsinoma kepala dan leher, termasuk KNF, ALDH1 terutama diregulasi oleh senyawa asam retinoat dan jalur onkogenik lainnya seperti MUC1-C/ERK dan WNT/ β -catenin, dan juga oleh jalur

pensinyalan AKT. ALDH1A1 meningkatkan ekspresi TUBB3, yang menurunkan regulasi PTEN dan mendorong proliferasi, migrasi, dan invasi sel (Adham, 2012; Dai *et al.*, 2015).



Gambar 1. Molekul yang Terlibat dalam Regulasi ALDH1A1 (Luo and Yao, 2014)

IV. KESIMPULAN

Beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa banyak molekul dan jalur sinyal terlibat dalam mekanisme yang mendasari regulasi ALDH1A1 pada kanker. ALDH1A1 dapat menginduksi kanker melalui pemeliharaan sifat CSC, modifikasi metabolisme dan peningkatan perbaikan DNA. Ekspresi ALDH1A1 diregulasi oleh beberapa proses epigenetik, termasuk, metilasi fosforilasi, asetilasi, metilasi dan modifikasi miRNA.

DAFTAR PUSTAKA

- Adham, M. 2012. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation", *Chinese Journal of Cancer*, 31(4), pp. 185 –196. doi: 10.5732/cjc.011.10328.
- American Joint Committee on Cancer. 2018. *AJCC cancer staging atlas: a companion to the 7th editions of AJCC cancer staging manual and handbook*. 2nd edn. New York: Springer.
- Bahmad HF, Daher D, Aljamal AA, Elajani MK, Oh KS, Moreno JCAM, Delgado R, Suarez R, Zldivar A, Azimi R, Castellano A, Sackstein R and Poppiti J. 2021. Repurposing of Anticancer Stem Cell Drugs in Brain Tumors. Review Article Sage Journals. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. Doi. Org/10.1369/ 0222 15 54 211025482.
- Boila, A., Loghin, A., Vacariu V., Halathiu, V., and Borda, A. 2015. The Storage of The Formalin- fixed paraffin-embedded tumor blocks does not influence the concentration and purity of the isolated DNA in a series of 83 renal and Thyroid carcinoomas. Original Paper. *Romainian Journal of Morphology and Embriology*. 56(2): 759-763.
- Britton KM, Kirby JA, Lennard TWJ, Meeson AP. 2011. Cancer Stem Cells and Side Population Cells in Breast Cancer and Metastasis. *Cancers*. 2011;3(2):2106.
- Ciccione V, Morbidelli L, Ziche M and Donnini S. 2020. How to conjugate the stemness marker ALDH1A1 with tumor angiogenesis, progression, and drug resistance. *Cancer drug resistance*. Doi: 10.20517/cdr.2019.70. pp: 26-37.

- Dai, W. et al. 2015. „Comparative methylome analysis in solid tumors reveals aberrant methylation at chromosome 6p in nasopharyngeal carcinoma“, *Cancer Medicine*, 4(7), pp. 1079–1090. doi: 10.1002/cam4.451
- Dhiali, F, Wanandi SI, Tamara A, Putri KT, Simadibrata DM. 2021. Analysis of ALDH1A1 and ALDH1A3 Gene mRNA Expressions in Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) and Umbilical Cord Stem Cells (UCSCs). *Indones Biomed J*. 2018;7.
- Frixa Y, Chen C, Lou T. 2017. Hypoxia inducible factors in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(28).
- Harahap, AM., Priawan, I. 2023. Hubungan Karsinoma Nasofaring dengan Epstein-Barr Virus (EBV) Terhadap stadium Klinis Pasien Penderita Kanker Nasofaring. *Jurnal Medika Sehat*. 1(1); 35-42
- Iglesias JM, Beloqui I, Garcia-Garcia F, Leis O, Vazquez-Martin A, Eguiara A, et al. 2013. Mammosphere Formation in Breast Carcinoma Cell Lines Depends upon Expression of E-cadherin. *PLOS ONE*. 2013;8(10):e77281.
- Luo Q and Yao K. 2014. Cancer stem cell characteristics, ALDH1 expression in the invasive front of nasopharyngeal carcinoma. *Original Article*. Doi:10.1007/s00428-013-1508-z.
- Marchitti SA, Brocker C, Stagos D, Vasiliou V. 2020. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;4(6):697
- Muzio G, Maggiora M, Paiuzzi E, Oraldi M, Canuto RA. 2012. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(4):735–46
- Rhien, H, Puttini S, Plaisance I, Barile L, Cervio E, Milano G, Marcato P. 2020. ALDH1A3 Is the Key Isoform That Contributes to Aldehyde Dehydrogenase Activity and Affects in Vitro Proliferation in Cardiac Atrial Appendage Progenitor Cells. *Front Cardiovasc Med*. 2020;5(90).
- Soehngen E, Schaefer A, Koeritzer J, Huelsmeyer V, Zimmer C, Ringel F, et al. 2014. Hypoxia upregulates aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1) expression and induces functional stem cell characteristics in human glioblastoma cells. *Brain Tumor Pathol*. 2014;31(4):247–56.
- Wanandi SI, Tamara A, Putri KT, Simadibrata DM. 2018. Analysis of ALDH1A1 and ALDH1A3 Gene mRNA Expressions in Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) and Umbilical Cord Stem Cells (UCSCs). *Indones Biomed J*. 2018;7.
- Wardana, T., Gunawan, L., Herawati, C., Oktriani, R., Anwar L.S., Astuti, I., Aryandhono and Mubarika, S. 2020. Circulation EBV mirBart7 relating to clinical manifestation in Nasopharyngeal carcinoma. *Research Article*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 21. 277-2782.
- Wei, W, He S., Zhang, R., Peng, J., Guo, D., Zhang, J., Xiang, B and Li, Lei. 2020. ALDH1A1 maintains the cancer stem cells properties of esophageal squamous cell carcinoma by activating the AKT signal pathway and interacting with B-Catenin. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 125 (2020). Pp 1-7
- 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*. ;15(22):3772–83
- Xue K, Cao J, Wng y, Zhao X, Yu D, Jin C and Xu C. 2020. Identification of Potential Therapeutic Gene Markers in Nasopharyngeal carcinoma Based on Bioinformatics Analysis. *Article Analysis Gene Markers in NPC*. 13: 165-174.
- Yue H, Hu Z, Hu R, Guo Z, Zheng Y, Wang Y and Zhou Y. 2022. ALDH1A1 in cancers: Bidirectional Function, Drug Resistance, and Regulatory Mechanism. *Oncology Frontiers Review Frontiers*. 918778.

Maulana Harahap A : Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring Dengan Bantuan ALDH1 A1 Sebagai Biomarker Dalam Penentuan Stadium

Zhou D, Lu P, Zhang H, Luo M, Zhang X, Wei X, et al. 2019. Oct-4 and nanog promote the epithelial-mesenchymal transition of breast cancer stem cells and are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2019;5(21).

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
10 Juli 2023	11 Juli 2023	28 Juli 2023	Ya