



TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI *N-MYC DOWNSTREAM-REGULATED GENE 2 (NDRG2)* SEBAGAI PENANDA TUMOR DIAGNOSTIK DAN PROGNOSTIK UNTUK KANKER PARU

Yulian Prastisia¹, Ghea Mangkuliguna¹, Nikolaus Tobian¹,

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru menyebabkan kematian pada satu dari lima orang di dunia. Tingginya angka mortalitas ini dikarenakan oleh belum adanya metode diagnosis yang dapat mendeteksi lesi dini kanker paru secara akurat. Akibatnya, banyak pasien yang baru terdiagnosis ketika kanker sudah mencapai stadium lanjut yang tingkat kelangsungan hidup tidak lebih dari 5%. Pada kondisi ini, terapi pembedahan sudah tidak dapat dilakukan dan terapi farmakologis pun kurang memberikan manfaat yang berarti. Baru-baru ini, ekspresi dari gen *N-myc downstream-regulated 2 (NDRG2)* ditemukan mengalami penurunan pada jaringan kanker paru yang menjadi dasar aplikasi *NDRG2* sebagai penanda tumor diagnostik dan prognostik.

Results: Studi literatur ini menunjukkan bahwa sebanyak 56,7-64,5% dari pasien dengan kanker paru memiliki ekspresi *NDRG2* yang sangat rendah. Ekspresi *NDRG2* juga dikorelasikan dengan invasi tumor & vaskular, ukuran, status diferensiasi, dan stadium tumor. Ekspresi *NDRG2* yang rendah dapat menjadi indikator prognostik buruk bagi pasien kanker paru yang ditandai dengan penurunan tingkat kelangsungan hidup hingga 2 kali lipat lebih rendah.

Simpulan: Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa *NDRG2* memiliki potensi yang menjanjikan sebagai penanda tumor diagnostik dan prognostik kanker paru.

Kata Kunci: diagnostik, kanker paru, *NDRG2*, penanda tumor, prognostik

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of oncological death worldwide. One out of five people have passed away because of this cancer. Currently, there is no diagnostic tool that can accurately detect early lesions of lung cancer. As a result, patients are diagnosed only when the lung cancer has reached the advanced stage where 5-year-survival-rate is no higher than 5%. At this point, tumors are no longer surgically resectable and sensitive to treatments. Recently, a gene called *N-myc downstream-regulated 2 (NDRG2)* is found to be aberrantly expressed in human lung cancer, thus marked its potential use as diagnostic and prognostic biomarker.

Results: This literature review yields result that 56,7-64,5% of patients diagnosed with lung cancer have reduced to absent *NDRG2* expression in the tissue. *NDRG2* expression is correlated with TNM Stage, tumor & vascular invasion, tumor differentiation status, and tumor size. Moreover, low expression of *NDRG2* is an indicator of poor prognostic associated with 2 times lower overall survival rate for patients with lung cancer.

Conclusion: *NDRG2* has shown promise to be a novel diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer.

Kata Kunci: biomarker, diagnostic, lung cancer, *NDRG2*, prognostic

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel-sel ganas yang tidak terkendali di paru-paru.^[1] Satu dari lima orang di dunia ditemukan meninggal karena kanker paru.^[2] Menurut data dari *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, kanker paru telah merenggut nyawa 1,7 juta orang di dunia dan menjadi penyebab kematian tertinggi di antara jenis kanker lainnya. Pada tahun 2018, kanker paru telah menyebabkan kematian pada 26.095 orang di Indonesia.^[2,3]

Tingginya angka mortalitas kanker paru salah satunya disebabkan oleh belum adanya metode diagnostik yang dapat mendeteksi lesi dini kanker paru secara akurat. Dalam praktik sehari-hari, teknik pencitraan, seperti rontgen toraks, *computed tomographic scans (CT scans)*, dll. seringkali memberikan hasil *false-positive* dan tidak dapat mendeteksi lesi tersembunyi, subklinis, dan metastasis kecil.^[4] Selain pencitraan, bronkoskopi dan *needle biopsy* juga dapat menunjang diagnosis, akan tetapi metode tersebut sangat invasif dan membutuhkan waktu yang lama.^[5] Metode diagnostik lainnya adalah dengan menggunakan penanda tumor untuk kanker paru, seperti *carcinoembryonic antigen (CEA)* dan *cytokeratin fraction 21-1 (CYFRA 21-1)*. Akan tetapi, penanda tumor tersebut memiliki sensitivitas $\pm 40\%$ dalam mendeteksi kanker paru.^[6]

Banyak pasien yang baru terdiagnosis ketika kanker sudah mencapai stadium akhir yang angka kelangsungan hidup 5 tahun tidak lebih dari 5%.^[7] Terapi pembedahan tidak dapat dilakukan pada sepertiga dari pasien dengan kondisi tersebut. Ditambah lagi, terapi farmakologis yang ada saat ini pun kurang memberikan efek yang signifikan untuk perbaikan gejala klinis pasien sehingga semakin memperburuk prognosis pasien dengan kanker paru.^[8] Oleh karena itu, diagnosis dini menjadi sangat penting karena dapat mengurangi angka mortalitas secara drastis dan meningkatkan kelangsungan hidup dari pasien dengan kanker paru.^[9] Kebutuhan akan suatu alat diagnostik dini yang cepat, tidak invasif, serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi telah menjadi suatu urgensi global yang harus segera ditangani.

Beberapa tahun belakangan, berbagai studi berhasil menunjukkan adanya keterlibatan gen *N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2)* dalam tumorigenesis kanker paru. *NDRG2* merupakan sebuah *tumor suppressor gene* yang berperan dalam meregulasi proses proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis dari sel.^[10] Salah satu peristiwa yang mendorong tumorigenesis adalah perubahan epigenetik.^[11] Pada beberapa jenis kanker, *NDRG2* dilaporkan mengalami hipermetilasi di bagian promoter sehingga ekspresi gen mengalami penurunan dan akhirnya menyebabkan abnormalitas

¹ Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

pada proses regulasi proliferasi sel dan inhibisi pertumbuhan tumor.^[12] Studi juga menunjukkan bahwa proses metilasi DNA terjadi pada tahap awal dari suatu keganasan dan membentuk suatu gambaran molekuler yang berpotensi untuk menjadi target diagnostik dan prognostik yang efektif.^[11] *NDRG2* telah diuji coba secara klinis dan terbukti mampu menunjukkan perbedaan ekspresi gen yang signifikan sesuai dengan tingkat keparahan kanker paru. Selain itu, *NDRG2* juga dapat memprediksi tingkat kelangsungan hidup pasien-pasien dengan kanker paru.^[13,14] Atas dasar inilah, *NDRG2* muncul sebagai kandidat penanda tumor diagnostik dan prognostik untuk kanker paru.

Studi literatur ini disusun untuk menjabarkan peranan dari gen *NDRG2* dalam tumorigenesis kanker paru dan potensinya sebagai penanda tumor diagnostik dan prognostik untuk kanker paru.

PEMBAHASAN

Patofisiologi dari Kanker Paru

Secara histologi kanker paru dibagi ke dalam 2 kelompok besar, yaitu *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Kemudian, NSCLC dibagi ke dalam 3 sub tipe yaitu *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*.^[11] Analisa genom menunjukkan bahwa pada kanker paru terdapat akumulasi dari perubahan genetik maupun epigenetik dalam jumlah besar, seperti mutasi genetik, hilangnya heterozigositas, dan perubahan ekspresi gen, serta kesalahpahaman dalam replikasi. Terdapat 2 faktor yang berperan dalam perubahan *tumor oncogene* dan *tumor suppressor gene* yang dapat memicu terjadinya kanker paru. Pertama gen rentan yang diwariskan dan kedua adalah faktor lingkungan seperti rokok, asbes, bahan kimia yang terhirup dan masih banyak lagi.^[15]

Tumor suppressor gene (TSG) sering kali mengalami mutasi pada seseorang dengan kanker paru. Umumnya mutasi pada TSG bersifat eksklusif, hal ini menunjukkan bahwa cukup satu gen yang mengalami mutasi mampu mencetuskan terjadinya kanker paru.^[15] Inaktivasi dari TSG melalui hipermetilasi promoter merupakan ciri khas dari kanker paru dan merupakan tahap awal dari pembentukan kanker. Metilasi promoter tersebut beserta mutasi genetik lainnya akan menyebabkan berkembangnya lesi non-neoplastik menjadi adenokarsinoma.^[11]

Metilasi CpG *islands* dari beberapa gen juga dapat ditemukan pada kanker paru stadium I. Metilasi CpG dapat menyebabkan mutasi titik melalui deaminasi dari 5-methylcytosine (5-meC) atau penguatan dari karsinogen eksogen. Sitosin yang sudah termetilasi dapat memicu terjadinya *hydrolytic deamination* menyebabkan perubahan basa C menjadi T.^[11]

NDRG2 sebagai Tumor Suppressor Gene yang Berperan dalam Perkembangan Kanker Paru

N-myc downstream regulation gene 2 atau *NDRG2* merupakan protein sitoplasma dari keluarga NDRG. Keluarga NDRG terdiri dari *NDRG1*, *NDRG2*, *NDRG3*, dan *NDRG4*. Keempat gen ini memiliki sekitar 57-65% urutan asam amino yang sama satu sama lain.^[16] Gen *NDRG2* dapat ditemukan pada cDNA *library* dari otak normal manusia. Menurut sebuah studi yang dilakukan oleh Li dkk., *NDRG2* diekspresikan dalam berbagai jaringan tubuh

manusia, seperti saluran pencernaan, sistem reproduksi, sistem kemih, sistem kekebalan dan sumsum tulang, kulit, saluran pernapasan, kelenjar endokrin, yang lain termasuk otot jantung dan tulang, astrosit otak dan oligodendrosit.^[17] Protein ini berfungsi dalam banyak proses biologi dalam tubuh seperti pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis. *NDRG2* dapat berperan sebagai *tumor suppressor* di berbagai jenis kanker, selain itu *NDRG2* juga merupakan gen *stress-related* pada sel.^[10]

NDRG2 juga dapat menghambat proliferasi sel dari beberapa jenis tumor tertentu. Studi *in vitro* yang dilakukan oleh Faraji dkk. berhasil mendemonstrasikan bahwa pertumbuhan sel akan menurun ketika terjadi ekspresi berlebih pada *NDRG2*. Dalam penelitiannya, Faraji dkk. memakai *NDRG2* untuk sel kanker paru manusia A549. Faraji dkk. mendapatkan hasil jika gen *NDRG2* dapat menghambat invasi dan migrasi dari sel kanker manusia.^[18] Tidak hanya hal tersebut, mereka juga menemukan bahwa *NDRG2* dapat juga menekan aktivasi dari *matriks metalloproteinase-2* (MMP-2) dan juga MMP-9. MMP merupakan enzim yang dapat mendegradasi matriks ekstraseluler. MMP ini dipakai oleh sel kanker untuk melakukan invasi dan metastasis agar dapat berpindah tempat.^[18,19] Inhibisi MMP merupakan hasil dari regulasi sinyal *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF-κB).^[19]

NDRG2 sebagai Penanda Tumor Diagnostik untuk Kanker Paru

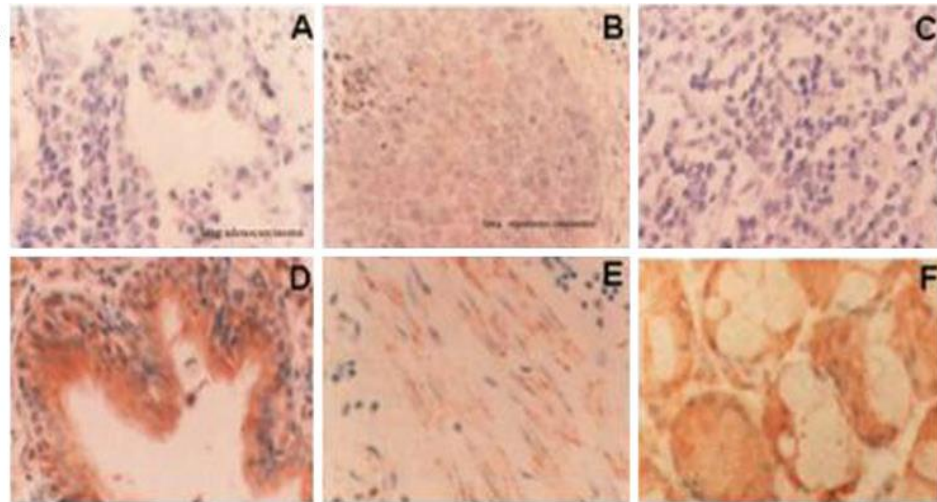
Berbagai studi klinis telah dilakukan untuk melihat hubungan antara tingkat ekspresi gen *NDRG2* dan kejadian kanker paru. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk. Penelitian ini menggunakan 166 sampel jaringan dari pasien dengan adenokarsinoma. Hasil penelitian dengan teknik imunohistokimia menunjukkan bahwa 107 dari 166 sampel jaringan (64,5%) menunjukkan tingkat ekspresi *NDRG2* yang rendah dibandingkan dengan kontrol. Analisis lebih lanjut memperlihatkan adanya korelasi negatif bermakna ($r = -0,82$, $p < 0,001$) antara ekspresi *NDRG2* dan kejadian adenokarsinoma paru.^[13]

Studi lainnya yang dilakukan oleh Li dkk. juga menunjukkan hasil yang serupa. Penelitian ini menggunakan 185 sampel jaringan kanker (72 *squamous carcinoma*, 90 adenokarsinoma, dan 23 *small-cell lung carcinoma*) dan jaringan normal dari pasien yang terdiagnosis kanker paru. Pemeriksaan dengan imunohistokimia menunjukkan bahwa 105 dari 185 (56,76%) sampel jaringan kanker paru memiliki ekspresi *NDRG2* yang sangat rendah bahkan tidak ada sama sekali dibandingkan dengan jaringan normal (Dapat dilihat pada **Gambar 1**).^[14] Penemuan ini juga konsisten dengan hasil analisis menggunakan *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) yang memperlihatkan bahwa *NDRG2* tidak diekspresikan pada 112 dari 185 (60,78%) sampel jaringan kanker paru. Kadar mRNA dan protein dari *NDRG2* pada sampel jaringan kanker paru juga mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan jaringan normal saat diujicobakan dengan metode RT-PCR (Dapat dilihat pada **Gambar 2a,b**) dan *western blot* (Dapat dilihat pada **Gambar 2c**).^[14]

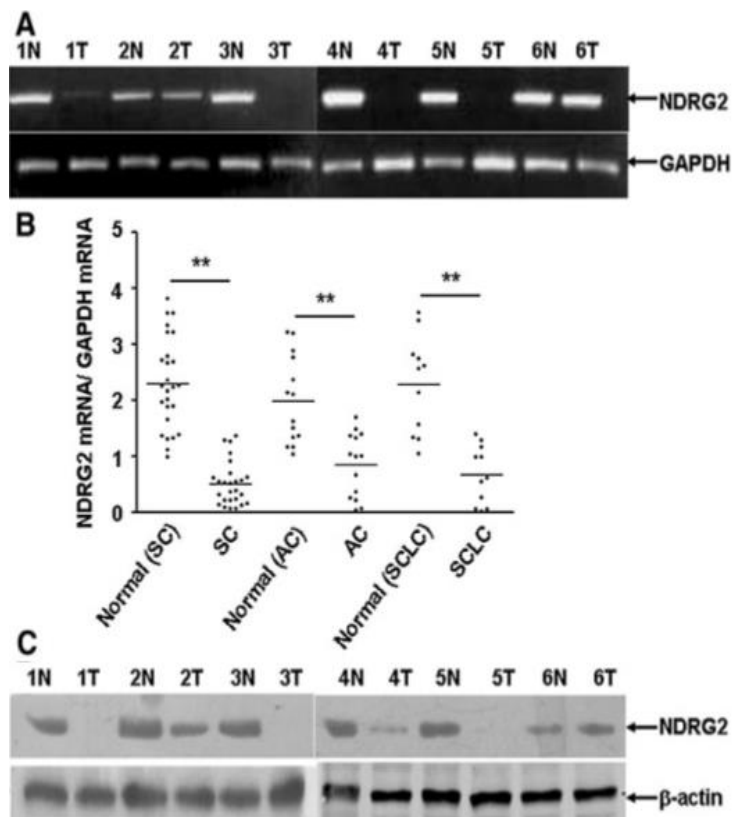
Ekspresi *NDRG2* juga dapat dilihat berdasarkan karakteristik klinikopatologis pasien dengan kanker paru. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wang

dkk., ekspresi *NDRG2* memiliki hubungan yang signifikan dengan *TNM Staging* ($p=0,01$). Sebanyak 49 dari 89 (55,1%) pasien dengan adenokarsinoma paru stadium I dan II memiliki ekspresi *NDRG2* yang tinggi, sebaliknya ekspresi *NDRG2* sangat rendah pada 67 dari 77 (87,0%) pasien kanker paru stadium III dan IV. Selain itu, pasien dengan adenokarsinoma yang sudah bermetastasis ditandai dengan penurunan ekspresi dari *NDRG2* (56 dari 66 sampel jaringan kanker, $p=0,02$).^[13] Studi lainnya yang

dilakukan oleh Li dkk. menunjukkan bahwa *NDRG2* memiliki korelasi positif dengan kedalaman invasi tumor ($p=0,038$), invasi vaskular ($p=0,036$), status diferensiasi tumor ($p=0,039$), dan ukuran tumor ($p=0,026$); serta korelasi negatif dengan stadium kanker berdasarkan *TNM Staging* ($p<0,05$).^[14] Berdasarkan atas fakta-fakta tersebut, *NDRG2* memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi penanda tumor diagnostik kanker paru.



Gambar 1. Perbandingan Ekspresi *NDRG2* pada Jaringan Kanker Paru Subtipe Adenokarsinoma (a); *Squamous Carcinoma* (b); *Non-small Cell Lung Carcinoma* (c) dan Jaringan Normal (d-f)



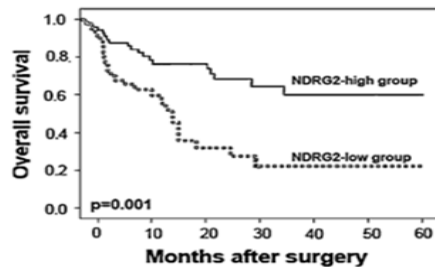
Gambar 2. Kadar mRNA dan Protein dari *NDRG2* pada Jaringan Kanker Paru dan Jaringan Normal dengan Teknik RT-PCR (a,b) dan *Western Blot* (c)

***NDRG2* sebagai Penanda Tumor Prognostik untuk Kanker Paru**

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, ekspresi *NDRG2* yang rendah telah terbukti memegang peranan penting dalam memicu sifat invasif dan

metastasis tumor. Selain itu, *NDRG2* juga terbukti sangat sedikit bahkan tidak diekspresikan sama sekali pada jaringan kanker paru. Oleh karena itu, ekspresi *NDRG2* dapat menentukan prognosis dari pasien kanker paru.

Wang dkk. menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi *NDRG2* yang rendah akan mengalami penurunan *overall survival* secara signifikan pada 20 bulan pertama setelah pembedahan. Dalam waktu 40 bulan setelah ini, pasien dengan ekspresi *NDRG2* yang rendah akan memiliki *overall survival* sebesar 3 kali lebih rendah dibandingkan pasien dengan ekspresi *NDRG2* yang tinggi (Dapat dilihat pada **Gambar 3**).^[12] Penemuan ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Li dkk. Ekspresi *NDRG2* yang tinggi akan meningkatkan prognosis dari pasien-pasien dengan kanker paru. Risiko prognosis buruk pada pasien kanker paru hanya 0,622 kali (95% CI: 0,456-0,848, $p=0,003$) apabila ekspresi *NDRG2* masih tinggi (Dapat dilihat pada **Tabel 1**).^[14] Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa ekspresi *NDRG2* memiliki korelasi positif terhadap kelangsungan hidup dan berbanding lurus dengan prognosis pasien. *NDRG2* dapat menjadi indikator prognostik untuk pasien adenokarsinoma paru.



Gambar 3. Hubungan antara Ekspresi *NDRG2* pada Pasien Adenokarsinoma Paru dalam Kurva Kaplan-Meier

Tabel 1. Indikator Prognosis Buruk pada Pasien dengan Kanker Paru

Variables	Risk ratio (95 % confidence interval)	P
Age (>65)	1.094 (0.806–1.486)	0.565
Gender (female)	1.146 (0.755–1.741)	0.522
Primary tumor (pT ₂)	1.450 (0.964–2.182)	0.075
Primary tumor (pT ₃₋₄)	2.392 (1.814–3.154)	<0.001
Regional lymph node metastasis (pN ₁)	1.368 (1.033–1.811)	0.029
Regional lymph node metastasis (pN ₂)	1.825 (1.381–2.411)	<0.001
Distant metastasis (pM ₁)	2.859 (2.218–3.840)	<0.001
Vascular invasion (Yes)	1.487 (1.111–1.990)	0.008
Grade (3)	1.363 (0.868–2.140)	0.178
Size (3.8)	1.456 (0.705–3.008)	0.310
Histologic type (adenocarcinoma)	0.985 (0.703–1.381)	0.932
Histologic type (adenosquamous carcinoma)	1.417 (0.899–2.234)	0.133
<i>NDRG2</i> (++)	0.641 (0.445–0.923)	0.017
<i>NDRG2</i> (+++)	0.622 (0.456–0.848)	0.003

SIMPULAN

Selama beberapa dekade terakhir, metode diagnostik yang dapat mendeteksi lesi dini kanker paru secara akurat masih belum ada. Mengingat tingginya angka mortalitas dari kanker paru, kebutuhan akan alat diagnostik baru yang efektif harus segera direalisasikan. Baru-baru ini, sebuah gen yang disebut *N-myc downstream-regulated gene 2* (*NDRG2*) dinilai memegang peranan penting dalam

tumorigenesis kanker paru. Ekspresi *NDRG2* mengalami penurunan pada sampel jaringan kanker paru. Ekspresi *NDRG2* yang rendah dapat menjadi indikator buruknya prognosis seseorang dengan kanker paru. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa gen *NDRG2* memiliki potensi yang menjanjikan untuk menjadi penanda tumor diagnostik maupun prognostik untuk kanker paru.

SARAN

Bukti-bukti yang memaparkan potensi *NDRG2* sebagai penanda tumor diagnostik dan prognostik masih sangat terbatas. Oleh karena itu, kami menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai topik ini, terutama mengenai sensitivitas dan spesifisitas dari *NDRG2* untuk mendeteksi jaringan kanker paru. Selain itu, kami juga menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai *NDRG2* sebagai penanda tumor prognostik yang dapat memperkirakan tingkat kelangsungan hidup dari pasien serta penanda tumor prediktif yang dapat memprediksi respon pasien terhadap terapi yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Centers for Disease Control and Prevention. *What Is Lung Cancer ?*. 2019 [Diakses 6 Desember 2019]. [Diambil dari: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/wh-at-is-lung-cancer.htm]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2018*. 2019 [Diakses 6 Desember 2019] [Diambil dari: <http://globocan.iarc.fr>]
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395–409.
- Ofiara L, Navasakulpong A, Ezer N, Gonzalez A. The importance of a satisfactory biopsy for the diagnosis of lung cancer in the era of personalized treatment. *Current Oncology*. 2012;19: S16-23.
- Chen F, Li J, Qi X, Qi J. Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease. *J Can Res Ther* 2018;14, Suppl S2:400-4.
- Siegel RL, Miller KD and Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
- Rizvi NA, Peters S. Immunotherapy for unresectable stage iii non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(20): 1986–1988.
- Ehmann R, Boedeker E, Friedrich U, Sagert J, Dippon J, Friedel G and Walles T. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Respir J*. 2012;39:669–676.
- Tantai J, Pan X, Hu D. RNF4-mediated SUMOylation is essential for *NDRG2*

- suppression of lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(18).
11. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of lung cancer. *Transl Res*. 2015;165(1):74–90.
 12. Hu W, Fan C, Jiang P, Ma Z, Yan X, Di S, *et al*. Emerging role of N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) in cancer. *Oncotarget*. 2016;7(1).
 13. Wang H, Wang W, Wang X, Cai K, *et al*. Reduced N-Myc downstream-regulated gene 2 expression is associated with CD24 upregulation and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2012; 29(5):3162-3168.
 14. Li SJ, Wang WY, Li B, Chen B, *et al*. Expression of NDRG2 in human lung cancer and its correlation with prognosis. *Med Oncol*. 2013; 30(1):421.
 15. Hashimoto N, Sato M, Hasegawa Y. Pulmonary Malignancies (1): Lung Cancer—What Are the Roles of Genetic Factors in Lung Cancer Pathogenesis? In: Kaneko T, editor. *Clinical Relevance of Genetic Factors in Pulmonary Disease*. Springer; 2018 [Diakses 2019 Dec 8]. p. 193–206.
 16. Barros-Filho MC, Guiser F, Rock LD, Becker-Santos DD, Sage AP, Marshall EA, *et al*. Tumour Suppressor Genes with Oncogenic Roles in Lung Cancer. In: Lemamy GJ (ed). *Genes and Cancer*. IntechOpen; 2019. p. 1–17.
 17. Li S, Huang SM, Lim J, Kim J. Expression profiling of the differentiation related protein N-myc downstream regulated gene 2 in normal human tissues. *Basic and Applied Pathology*. 2008;1: 77-82.
 18. Faraji SN, Mojtahedi Z, Ghalamfarsa Gh, Takhshid MA. N-myc downstream regulated gene 2 overexpression reduces matrix metalloproteinase-2 and -9 activities and cell invasion of A549 lung cancer cell line in vitro. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18:773-779.
 19. Kim A, Kim MJ, Yang Y, Kim JW, *et al*. Suppression of NF-κB activity by NDRG2 expression attenuates the invasive potential of highly malignant tumor cells. *Carcinogenesis*. 2009; 30(6): 927-936.
 20. American Joint Committee on Cancer. Lung. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, *et al*. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.