



Prediksi aktivitas *Piper retrofractum* Vahl terhadap reseptor EGFR yang berkontribusi terhadap kanker paru paru menggunakan docking

Samsul Hadi^{1*}, Nor Khadijah², Noor Rahmi Febriani³

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, 70714
e-mail: ¹samsul.hadi@ulm.ac.id, ²khaa180204@gmail.com, ³noorrahmifebriani@gmail.com
(e-mail: samsul.hadi@ulm.ac.id)

Abstrak

Kanker paru-paru merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia, dengan angka kejadian yang terus meningkat. Salah satu faktor utama dalam perkembangan kanker ini adalah mutasi pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang berperan dalam proliferasi sel. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa dalam *Piper retrofractum* Vahl sebagai inhibitor EGFR menggunakan metode *molecular docking*. Metodologi penelitian yaitu struktur EGFR diperoleh dari Protein Data Bank dan diproses menggunakan PyMOL, sedangkan senyawa aktif dari *Piper retrofractum* dikaji menggunakan perangkat lunak PLANTS. Analisis interaksi molekuler dilakukan dengan Discovery Studio berdasarkan afinitas pengikatan dan residu yang berinteraksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari lima senyawa yang diuji, *Retrofractamide C* memiliki skor docking terbaik (-102.076), mendekati skor inhibitor EGFR yang telah diketahui (-106.882). Senyawa ini menunjukkan interaksi dengan residu kunci EGFR, seperti MET793, GLN791, VAL726, dan ALA743, yang juga berinteraksi dengan ligand native. *Pipereicosalidine* memiliki skor docking paling rendah (-116.765), tetapi interaksi residunya menunjukkan perbedaan dengan ligand native. Senyawa lainnya, seperti *Retrofractamide A*, *Piperlongumine*, dan *Piperine*, memiliki skor docking lebih tinggi dan interaksi yang kurang optimal dengan EGFR. Berdasarkan hasil tersebut, diperoleh Kesimpulan *retrofractamide C* dari *Piper retrofractum* Vahl memiliki potensi sebagai inhibitor EGFR yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam terapi kanker paru-paru. Studi lanjutan, termasuk uji *in vitro* dan *in vivo*, diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan mekanisme kerja senyawa ini dalam sistem biologis.

Kata kunci: kanker paru, *piper retrofractum*, docking

Abstract

Free radicals are known to cause oxidative stress, which contributes to various Lung cancer is one of the leading causes of death in the world, with an increasing incidence. One of the main factors in the development of this cancer is mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR), which plays a role in cell proliferation. This study aims to predict the potential

of compounds in *Piper retrofractum* Vahl as EGFR inhibitors using the molecular docking method. The research methodology, namely the EGFR structure was obtained from the Protein Data Bank and processed using PyMOL, while the active compounds from *Piper retrofractum* were studied using PLANTS software. Molecular interaction analysis was carried out with Discovery Studio based on binding affinity and interacting residues. The results showed that of the five compounds tested, Retrofractamide C had the best docking score (-102.076), close to the score of known EGFR inhibitors (-106.882). This compound showed interactions with key EGFR residues, such as MET793, GLN791, VAL726, and ALA743, which also interact with native ligands. Pipericosalidine has the lowest docking score (-116.765), but its residue interactions show differences with native ligands. Other compounds, such as Retrofractamide A, Piperlongumine, and Piperine, have higher docking scores and less optimal interactions with EGFR. Based on these results, it was concluded that retrofractamide C from *Piper retrofractum* Vahl has the potential as an EGFR inhibitor that can be further developed in lung cancer therapy. Further studies, including *in vitro* and *in vivo* tests, are needed to confirm the effectiveness and mechanism of action of this compound in biological systems.

Keywords: lung cancer, piper retrofractum, docking

1. Pendahuluan

Kanker paru-paru merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan angka kejadian yang terus meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), kanker paru-paru menyumbang sekitar 1,8 juta kematian per tahun, menjadikannya salah satu jenis kanker yang paling mematikan [1]. Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker paru-paru adalah mutasi pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang berperan dalam regulasi proliferasi dan diferensiasi sel [2]. Meskipun telah dikembangkan berbagai terapi berbasis inhibitor tirosin kinase untuk menargetkan EGFR, resistensi terhadap pengobatan masih menjadi tantangan utama dalam terapi kanker paru-paru. Oleh karena itu, diperlukan eksplorasi lebih lanjut terhadap senyawa alami yang berpotensi sebagai agen terapi alternatif dalam menghambat aktivitas EGFR pada kanker paru-paru [3].

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa senyawa alami dari berbagai tanaman memiliki potensi sebagai inhibitor EGFR melalui mekanisme molekuler yang kompleks. Salah satu tanaman yang menarik perhatian dalam bidang pengobatan adalah *Piper retrofractum* Vahl, atau yang dikenal sebagai cabe jawa. Beberapa studi menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung senyawa aktif seperti piperin dan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis, termasuk sifat antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Namun, hingga saat ini, belum ada kajian yang secara spesifik mengeksplorasi potensi senyawa aktif dalam *Piper retrofractum* Vahl terhadap EGFR menggunakan pendekatan komputasi farmasi. Dengan demikian, masih terdapat celah dalam pemahaman ilmiah mengenai efektivitas senyawa aktif dari tanaman ini sebagai agen terapeutik potensial untuk kanker paru-paru.

Piper retrofractum Vahl, atau cabe jawa, adalah tanaman obat yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai negara Asia. Tanaman ini mengandung senyawa bioaktif seperti piperin dan flavonoid yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Piperin, sebagai senyawa utama dalam *Piper retrofractum*, diketahui memiliki kemampuan untuk memodulasi jalur pensinyalan seluler yang terlibat dalam proliferasi dan apoptosis sel kanker.

Secara farmakologis, *Piper retrofractum* Vahl telah dikaji dalam berbagai model penyakit dan menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik dalam pengobatan berbagai jenis kanker [4]. Senyawa aktif dalam tanaman ini diduga dapat berinteraksi dengan berbagai target biomolekuler, termasuk enzim dan reseptor tirosin kinase, yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel kanker [5]. Oleh karena itu, eksplorasi lebih lanjut terhadap interaksi antara senyawa dalam *Piper retrofractum* dengan EGFR melalui molecular docking menjadi langkah yang menjanjikan dalam penelitian bahan alam.

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi aktivitas senyawa dalam *Piper retrofractum Vahl* terhadap reseptor EGFR yang berkontribusi terhadap kanker paru-paru menggunakan metode molecular docking. Pendekatan ini memungkinkan analisis interaksi molekuler antara senyawa aktif dengan target protein, sehingga dapat memberikan wawasan awal mengenai potensi afinitas dan mekanisme pengikatan senyawa tersebut terhadap EGFR. Molecular docking adalah pendekatan komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil dan target protein. Metode ini memungkinkan perhitungan afinitas pengikatan dan mekanisme interaksi molekuler, sehingga dapat digunakan dalam penemuan obat berbasis struktur. Molecular docking bekerja dengan menempatkan molekul ligan ke dalam situs aktif protein dan mengevaluasi kemungkinan orientasi serta kekuatan interaksi melalui parameter seperti energi pengikatan dan jarak interaksi hidrogen

2. Metode Penelitian

Persiapan reseptor dan ligand docking

Tahap pertama dalam molecular docking adalah persiapan struktur protein target, dalam hal ini reseptor EGFR. Struktur kristal EGFR dengan kode 5ug8 diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode spesifik yang telah dipilih berdasarkan resolusi tinggi dan relevansi biologisnya. Struktur ini kemudian diproses menggunakan perangkat lunak PyMOL untuk menghilangkan molekul air, ion, serta menambahkan hidrogen polar yang diperlukan dalam simulasi interaksi molekul [6]. Konversi format file dilakukan untuk memastikan kompatibilitas dengan perangkat lunak docking yang digunakan, yaitu PLANTS.

Proses docking

Setelah protein target siap, tahap berikutnya adalah molecular docking menggunakan perangkat lunak PLANTS [7]. Senyawa aktif dalam *Piper retrofractum Vahl* yang telah diperoleh dari database PubChem dipersiapkan dalam format yang sesuai. Parameter docking ditetapkan berdasarkan grid box yang mencakup situs aktif EGFR yang telah diidentifikasi melalui analisis literatur dan eksperimen sebelumnya [8]. Metode docking yang digunakan adalah rigid docking untuk memungkinkan interaksi antara senyawa ligan dan residu aktif pada protein target.

Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio [9] untuk menganalisis orientasi ligan dalam situs aktif EGFR. Interaksi molekuler, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan ikatan elektrostatik, diamati guna mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein. Skor afinitas yang dihasilkan dari perangkat lunak PLANTS digunakan sebagai parameter awal dalam menentukan potensi inhibisi senyawa terhadap EGFR [10].

Analisis data dan evaluasi

Tahap akhir adalah analisis data hasil docking. Skor afinitas yang diperoleh dibandingkan dengan inhibitor EGFR yang telah diketahui sebelumnya sebagai kontrol positif. Selain itu, dilakukan analisis interaksi molekuler secara kualitatif untuk menilai kontribusi masing-masing residu dalam pengikatan ligan [11]. Evaluasi dilakukan guna menentukan potensi senyawa aktif dalam *Piper retrofractum Vahl* sebagai kandidat inhibitor EGFR yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam penelitian farmasi.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan senyawa yang terkandung dalam cabe jawa (*Piper retrofractum*) dalam mengatasi perkembangan sel kanker paru menggunakan metode komputasi docking dalam hal pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali [12]. Penyakit ini sering kali dikaitkan dengan paparan jangka panjang terhadap zat karsinogenik seperti asap rokok, polusi udara, dan bahan kimia industri [13]. Berdasarkan mekanismenya, kanker paru-paru umumnya diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu kanker paru-paru sel kecil (SCLC) dan kanker paru-paru bukan sel kecil (NSCLC). NSCLC merupakan bentuk yang paling umum, mencakup sekitar 85% dari seluruh kasus kanker paru-paru, sedangkan SCLC cenderung lebih agresif dan berkembang lebih cepat [14].

Tabel 1 menyajikan data mengenai sifat fisika-kimia dari lima senyawa yang terdapat dalam cabe jawa, yaitu Retrofractamide C, Pipereicosalidine, Retrofractamide A,

Piperlongumine, dan Piperine. Parameter yang dicantumkan meliputi massa molekul (Mw), jumlah akseptor dan donor hidrogen, luas permukaan polar topologi (TPSA), serta nilai MLog P yang mencerminkan lipofilisitas senyawa. Data ini penting untuk memahami karakteristik masing-masing senyawa dalam aspek farmakokinetika dan farmakodinamika.

Massa molekul (Mw) dari kelima senyawa bervariasi, dengan Pipereicosalidine memiliki massa molekul terbesar (373.33447 g/mol), sedangkan Piperine memiliki massa molekul terkecil (285.13649 g/mol). Perbedaan ini dapat mempengaruhi kemampuan senyawa untuk berdifusi dan diserap dalam sistem biologis. Selain itu, jumlah akseptor dan donor hidrogen juga berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen yang dapat mempengaruhi kelarutan dan interaksi senyawa dengan protein target. Piperlongumine memiliki jumlah akseptor hidrogen tertinggi (5), sedangkan Pipereicosalidine hanya memiliki satu akseptor dan tidak memiliki donor hidrogen, yang dapat berkontribusi terhadap sifat lipofiliknya.

Luas permukaan polar topologi (TPSA) yang tertera dalam tabel 1. menggambarkan tingkat polaritas senyawa dan kemampuannya untuk melewati membran biologis. Piperlongumine memiliki nilai TPSA tertinggi (65.07 Å²), yang mengindikasikan potensi interaksi lebih tinggi dengan lingkungan polar. Sebaliknya, Pipereicosalidine memiliki TPSA terendah (20.31 Å²), menunjukkan kecenderungan lebih lipofilik. Selain itu, nilai MLog P yang menggambarkan lipofilisitas senyawa menunjukkan bahwa Pipereicosalidine memiliki sifat paling lipofilik dengan MLog P sebesar 5.12, sedangkan Piperlongumine lebih hidrofilik dengan nilai MLog P terendah (1.34).

Tabel 1. Sifat fisika kimia senyawa dari cabe jawa

Senyawa	Mw	H acceptor	H donor	TPSA	MLog P
Retrofractamide C	329.19909	3	1	47.56	3.08
Pipereicosalidine	373.33447	1	0	20.31	5.12
Retrofractamide A	327.18344	3	1	47.56	3
Piperlongumine	317.12632	5	0	65.07	1.34
Piperine	285.13649	3	0	38.77	2.39

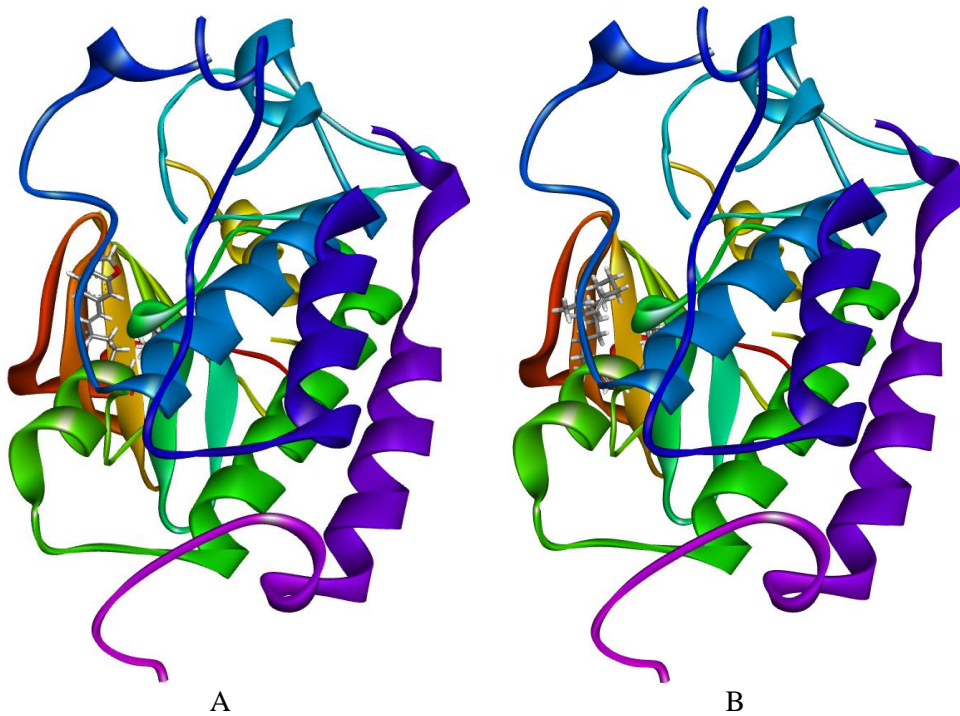
Berdasarkan skor docking pada Tabel 2 yang telah dilakukan menggunakan PLANTS diperoleh nilai yang paling rendah adalah Pipereicosalidine sebesar -116.765. Yang mendekati skor docking ligand native adalah Retrofractamide C yaitu -102.076. Ketika dikompartifkan dengan ligand native seperti terlihat pada Gambar 1., Retrofractamide C memiliki kesamaan residu yaitu MET793, GLN791, VAL726, ALA743, MET790, LEU844. Pipereicosalidine memiliki kesamaan residu yaitu MET793, GLN791, VAL726, ALA743, CYS797, LEU718, LEU844, MET790. Retrofractamide A residu yang sama yaitu MET793, GLN791, VAL726, MET790. Piperlongumine residu yang sama adalah MET793, GLN791, LEU718, ALA743, MET790, LEU844. Piperine residu yang mirip adalah MET793, GLN791, VAL726, ALA743, LEU718, LEU844, MET790.

Tabel 2. Skor docking cabe jawa

Senyawa	Skor Docking	Hidrogen	Hidrofob
Native	-106.882	MET793; CYS797; GLN791; LEU718; PRO794;	LEU718; VAL726; LEU844; ALA743; MET790
Retrofractamide C	-102.076	MET793; ASN842; GLN791; LEU792	PHE723; PHE856; VAL726; ALA743; ARG841; LYS745; MET790; LYS745; LEU844
Pipereicosalidine	-116.765	MET793; LEU792; GLN791	VAL726; ALA743; LYS745 ; ARG841; CYS797; LEU799; ARG841; LEU718; LEU844; MET790; PHE723; PHE856

Retrofractamide A	-99.0128	MET793; ASN842; LEU792; GLN791; ASP837	PHE856; VAL726; LYS745; MET790; CYS775; PHE723
Piperlongumine	-70.9299	MET793; LEU792; GLN791; PRO794; ASP800	LEU718; ALA743; CYS775; MET790; LEU844
Piperine	-83.5133	MET793; LEU792; GLN791	VAL726; ALA743; LYS745; LEU718; LEU844; MET790

Berdasarkan skor docking pada Tabel 2. yang telah dilakukan menggunakan PLANTS diperoleh nilai yang paling rendah adalah Pipereicosalidine sebesar -116.765. Yang mendekati skor docking ligand native adalah Retrofractamide C yaitu -102.076. Ketika dikompartifkan dengan ligand native seperti terlihat pada Gambar 1., Retrofractamide C memiliki kesamaan residu yaitu MET793, GLN791, VAL726, ALA743, MET790, LEU844. Pipereicosalidine memiliki kesamaan residu yaitu MET793, GLN791, VAL726, ALA743, CYS797, LEU718, LEU844, MET790. Retrofractamide A residu yang sama yaitu MET793, GLN791, VAL726, MET790. Piperlongumine residu yang sama adalah MET793, GLN791, LEU718, ALA743, MET790, LEU844. Piperine residu yang mirip adalah MET793, GLN791, VAL726, ALA743, LEU718, LEU844, MET790.





Gambar 1. Interaksi antara ligand uji dengan reseptor EGFR

Keterangan: A. Retrofractamide C; B. Pipereicosalidine; C. Retrofractamide A

Secara klinis, kanker paru-paru dapat dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan dan penyebarannya. Manifestasi dari kanker paru-paru mencakup batuk kronis, hemoptisis (batuk darah), nyeri dada, sesak napas, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Selain itu, kanker paru-paru sering kali ditemukan dalam stadium lanjut karena gejala awalnya tidak spesifik, sehingga menyulitkan deteksi dini [15]. Faktor genetik dan lingkungan juga berperan dalam patogenesis penyakit ini, dengan mutasi pada gen seperti EGFR dan KRAS yang sering ditemukan pada pasien NSCLC [16].

Reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) adalah protein transmembran yang berfungsi dalam regulasi proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. EGFR berperan sebagai tirosin kinase yang diaktifkan oleh ligan seperti faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan transforming growth factor- α (TGF- α) [17]. Aktivasi EGFR memicu serangkaian jalur pensinyalan intraseluler yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan perkembangan jaringan normal, tetapi mutasi pada EGFR dapat menyebabkan aktivasi yang tidak terkendali dan akhirnya berkontribusi pada perkembangan kanker, termasuk kanker paru-paru [18].

Mutasi pada EGFR diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, termasuk mutasi aktivasi yang menyebabkan hiperaktivasi jalur pensinyalan dan resistensi terhadap terapi berbasis inhibitor tirosin kinase [19]. Mutasi ini sering ditemukan pada pasien dengan adenokarsinoma paru, terutama pada individu bukan perokok dan pasien asal Asia. Strategi terapeutik yang menargetkan EGFR, seperti penggunaan inhibitor generasi pertama hingga ketiga, telah dikembangkan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker yang bergantung pada EGFR [20].

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan memprediksi aktivitas senyawa dalam Piper retrofractum Vahl terhadap reseptor EGFR, yang berkontribusi terhadap kanker paru-paru menggunakan metode molecular docking, diperoleh senyawa aktif adalah Retrofractamide A karena memiliki docking score terendah diantara uji.

Daftar Pustaka

- [1] K. D. Miller *et al.*, "Cancer treatment and survivorship statistics, 2016.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 66, no. 4, pp. 271–289, Jul. 2016, doi: 10.3322/caac.21349.
- [2] F. Kocher *et al.*, "Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry.," *Lung Cancer*, vol. 87, no. 2, pp. 193–200, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.006.
- [3] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and

- Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] K. Hidayat, M. Mu'tamar, R. Firmansyah, and M. Auliyana, "The effect of adding syzygium cumini on the quality of the piper retrofractum vahl product," *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 1182, p. 12073, Jun. 2023, doi: 10.1088/1755-1315/1182/1/012073.
- [5] A. Rahman, H. Fansuri, B. Probawati, and A. Sa'diyah, "Efek perlakuan awal dengan pulsed elektrik field (PEF) terhadap kualitas ekstrak cabe jamu (Piper retrofractum Vahl.)," *Agrointek J. Teknol. Ind. Pertan.*, vol. 17, pp. 934–943, Dec. 2023, doi: 10.21107/agrointek.v17i4.19163.
- [6] S. Hadi *et al.*, "Molecular Docking and Dynamics Study of Compounds from Combretum indicum var. B Seeds as Alcohol Dehydrogenase Inhibitors: <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i11.11>," *Trop. J. Nat. Prod. Res.*, vol. 7, no. 11 SE-Articles, pp. 5087–5096, Dec. 2023, [Online]. Available: <https://tjnpr.org/index.php/home/article/view/3020>
- [7] O. Korb, T. Stütze, and T. E. Exner, "Empirical scoring functions for advanced Protein-Ligand docking with PLANTS," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 49, no. 1, pp. 84–96, 2009, doi: 10.1021/ci800298z.
- [8] H. Ansari, P. Garg, R. K.s, G. Bernhardt, and P. Srivastava, "Network pharmacology and molecular docking reveals the therapeutic mechanism of Musa acuminata against obsessive-compulsive disorder," *J. Appl. Pharm. Sci.*, Jan. 2024, doi: 10.7324/JAPS.2024.154791.
- [9] D. S. Biovia, "Discovery Studio Visualizer," 2019. https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download#_ga=2.4935860.685747970.1587999055-a5d1c1c0-3176-11e9-a86f-e302515d21c8
- [10] F. Rahim, P. P. Putra, F. Ismed, A. E. Putra, and H. Lucida, "Molecular Dynamics, Docking and Prediction of Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Lycopene as Protein Inhibitor of Bcl2 and DNMT1," *Trop. J. Nat. Prod. Res.*, vol. 7, no. 7, pp. 3439–3444, Jul. 2023.
- [11] P. Rinthong, P. Pulbutr, and C. Mudjupa, "Molecular docking studies of Triphala with catalytic portion of HMG-CoA reductase enzyme," *J. Herbmed Pharmacol.*, vol. 12, pp. 262–270, Mar. 2023, doi: 10.34172/jhp.2023.28.
- [12] J. A. Barta, C. A. Powell, and J. P. Wisnivesky, "Global Epidemiology of Lung Cancer.," *Ann. Glob. Heal.*, vol. 85, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.5334/aogh.2419.
- [13] P. T. Cagle, T. C. Allen, and R. J. Olsen, "Lung cancer biomarkers: present status and future developments.," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, no. 9, pp. 1191–1198, Sep. 2013, doi: 10.5858/arpa.2013-0319-CR.
- [14] N. I. Lindeman *et al.*, "Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Path," *J. Mol. Diagn.*, vol. 15, no. 4, pp. 415–453, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
- [15] N. I. Lindeman *et al.*, "Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the," *J. Mol. Diagn.*, vol. 20, no. 2, pp. 129–159, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.004.
- [16] K. Kadota *et al.*, "The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype.," *Mod. Pathol. an Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc.*, vol. 27, no. 5, pp. 690–700, May 2014, doi: 10.1038/modpathol.2013.188.
- [17] K. Rajdev, A. H. Siddiqui, U. Ibrahim, P. Patibandla, T. Khan, and D. El-Sayegh, "An

- Unusually Aggressive Large Cell Carcinoma of the Lung: Undiagnosed until Autopsy.,” *Cureus*, vol. 10, no. 2, p. e2202, Feb. 2018, doi: 10.7759/cureus.2202.
- [18] B. Fréchet, J. Kazakov, V. Thiffault, P. Ferraro, and M. Liberman, “Diagnostic Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging Techniques in the Preoperative Assessment of Nonsmall Cell Lung Cancer Patients.,” *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, vol. 25, no. 1, pp. 17–24, Jan. 2018, doi: 10.1097/LBR.0000000000000425.
- [19] P. Mulvenna *et al.*, “Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority,” *Lancet (London, England)*, vol. 388, no. 10055, pp. 2004–2014, Oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30825-X.
- [20] A. Ramos-Esquivel, A. van der Laet, R. Rojas-Vigott, M. Juárez, and L. Corrales-Rodríguez, “Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials.,” *ESMO open*, vol. 2, no. 3, p. e000236, 2017, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000236.