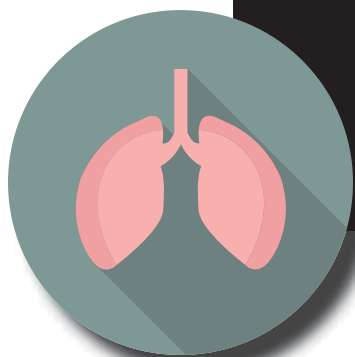


Estrógenos y su influencia en el cáncer pulmonar

Vianey Rodríguez-Lara^{a}, Renata Báez-Saldaña^b, Erika Peña-Mirabal^b, Ma. Eugenia Vázquez-Manríquez^b, Ignacio González-Sánchez^c, Marco Antonio Cerbón-Cervantes^c, Ana Luisa Esparza-Silva^d, Teresa Imelda Fortoul^d*



Resumen

Actualmente, el cáncer pulmonar es un problema de salud importante a nivel mundial porque presenta una alta incidencia y mortalidad tanto en hombres como en mujeres. Su forma más común es el adenocarcinoma (ADC), que es una entidad patológica interesante ya que de todas las formas de cáncer pulmonar, es la que se asocia menos con el tabaquismo y un porcentaje importante de pacientes con adenocarcinoma son no fumadores. De modo que otros factores como la exposición al humo de leña, a los contaminantes del aire, la historia familiar de cáncer, entre otros, son importantes para el desarrollo del ADC pulmonar. Actualmente el ADC pulmonar

es la principal forma de cáncer pulmonar en las mujeres y se ha reportado que las mujeres premenopáusicas presentan peor pronóstico y los tumores son más agresivos cuando se comparan con los hombres y las mujeres posmenopáusicas. Estos datos han sugerido el papel de los estrógenos en el cáncer pulmonar, principalmente en el ADC. Aunque existe vasta evidencia epidemiológica que demuestra esta relación, hay controversia en cuanto al papel de los estrógenos en esta patología. De igual manera no hay una opinión generalizada sobre los mecanismos por los cuales los estrógenos podrían favorecer la carcinogénesis. Sin embargo, cada vez es más clara la importancia de éstas hormonas en la carcinogénesis pulmonar. En esta revisión se muestran estos datos y se discute la relevancia de los estrógenos en el cáncer pulmonar, una patología cuya dependencia hormonal es cada vez más clara.

Palabras clave: Cáncer pulmonar, estrógenos, mujer.

The influence of estrogens in lung cancer

Abstract

Lung cancer is currently a worldwide health issue because of the mortality and high incidence of this pathology in both men and women. The most common form of lung cancer is adenocarcinoma (ADC); It is an interesting disease entity because among every type of lung cancer it has the lower association with smoking and a significant percentage of

^aDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

^bInstituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México "Ismael Cosío Villegas". México, DF.

^cDepartamento de Biología. Facultad de Química. UNAM. México, DF.

^dLaboratorio de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. México, DF.

Correspondencia: Vianey Rodríguez-Lara.

Facultad de Medicina, Edificio A, 3er Piso, Departamento de Biología Celular y Tisular, Laboratorio de Metales Pesados. Av. Universidad 3000, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, D.F., México.

Teléfono: 5623 2183.

Correo electrónico: vianeyrodriguezlara@yahoo.com.mx

Recibido: 3-julio-2015. Aceptado: 10-agosto-2015.

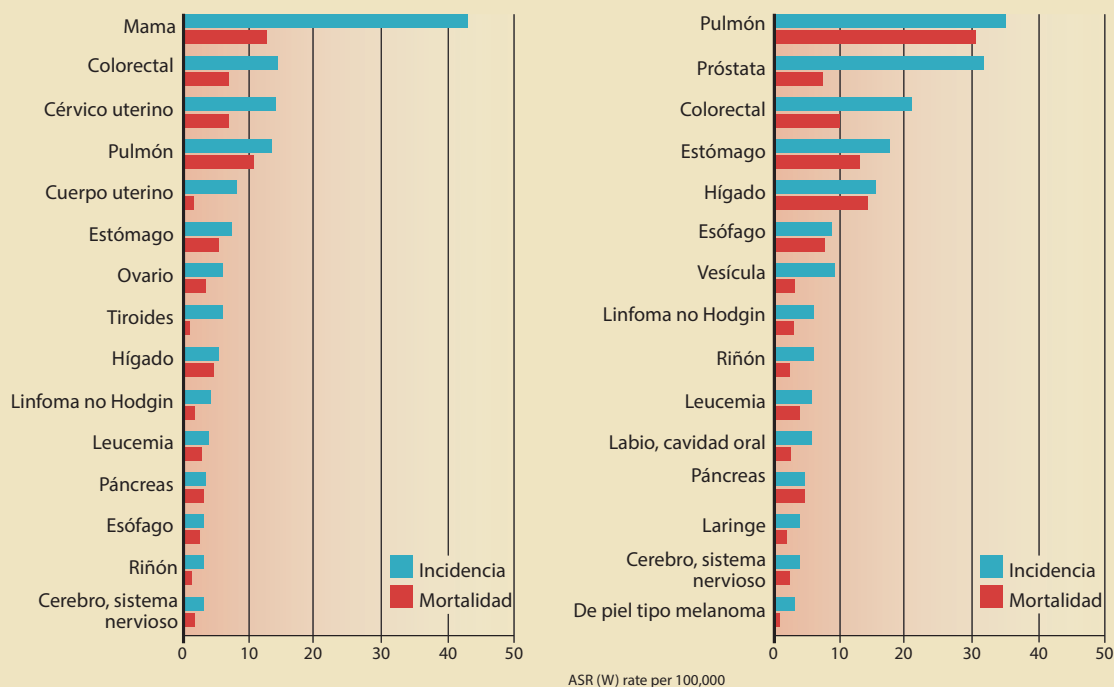


Figura 1. Incidencia y mortalidad para los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial en hombres y mujeres. El cáncer de pulmón presenta la mayor incidencia y mortalidad en los hombres (izquierda) y se encuentra en el cuarto sitio en incidencia y el primero en mortalidad en las mujeres (derecha) (fuente: Globocan, 2012).

patients with adenocarcinoma are not smokers. Hence other factors such as exposure to wood-smoke, air pollutants, family history of cancer, among others, are important in the development of lung ADC. Nowadays, lung ADC is the main form of lung cancer in women and reports show that premenopausal women have the worse prognosis and have more aggressive tumors compared to men and postmenopausal women. These data suggests that estrogens have a particular role in lung cancer physiopathology mainly in ADC. Although there is sufficient epidemiological evidence that indicates a relationship between sexual hormones and lung cancer, the role of estrogens in this pathology is still controversial. Furthermore there is no general consent regarding the known mechanisms by which these hormones could promote carcinogenesis and because the scarce information about the implication of these hormones in lung carcinogenesis more studies are needed. In this review we discuss the role and relevance of estrogens in lung cancer, a pathology whose hormonal dependency is becoming clearer.

Key words: Lung cancer, estrogens, woman.

INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar es un problema grave de salud pública a nivel mundial en la actualidad debido a que presenta una alta incidencia y mortalidad tanto en hombres como en mujeres¹ (**figura 1**).

La incidencia de cáncer pulmonar ha incrementado en las mujeres en las últimas décadas, principalmente en países desarrollados, y es ahora la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de mama. Debido a que el cáncer pulmonar ha alcanzado la mayor incidencia entre los diferentes tipos de cáncer en ambos sexos, aquel vaquero solitario que fumaba en un campamento nocturno ya no es el mejor exponente de esta patología, como ocurrió en las décadas anteriores.

Sólo en el año 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) registró 1,242,000 casos nuevos de cáncer pulmonar en los hombres y 583,000 casos nuevos en las mujeres, de los cuales 1,099,000 hombres y 491,000 mujeres murieron por esta pa-



Figura 2. Distribución de las principales causas de defunción por tumores malignos según el sexo en población de 20 años y más el año 2011 en México. El cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres y la cuarta en mujeres (fuente: INEGI, 2013).

toología¹. Después del diagnóstico, la sobrevivencia de los pacientes con cáncer pulmonar es muy baja, ya que sólo 13% viven más de 5 años, y a pesar de los avances en la detección temprana y en el inicio del tratamiento, el 80% de los casos se diagnostican en estadios avanzados y tienen un mal pronóstico².

Se sabe que uno de los factores más importantes para desarrollar cáncer pulmonar es el hábito tabáquico; el riesgo de presentar esta enfermedad aumenta con el tiempo y la intensidad del hábito. Sin embargo, actualmente la forma de cáncer pulmonar más común, el adenocarcinoma (ADC) pulmonar, está presente en un porcentaje importante de no fumadores³. Además, en las mujeres éste es el tipo de cáncer más frecuente y su incidencia está incrementándose incluso en aquellas no fumadoras.

Si la incidencia de ADC pulmonar se está incrementando en las mujeres, independientemente del hábito tabáquico, entonces, ¿qué otros factores pueden favorecer su aparición? Estudios recientes muestran que hormonas como los estrógenos podrían estar involucradas en esta patología. El objetivo de este trabajo es mostrar la nueva evidencia sobre el papel de los estrógenos en el cáncer pulmonar y discutir los alcances terapéuticos de estos hallazgos.

EL CÁNCER PULMONAR

El cáncer de pulmón ha sido por décadas el más común en el mundo. Por muchos años se consideró un problema de salud importante en la población masculina; sin embargo, desde hace más de 20 años su incidencia en los hombres ha disminuido, mientras que en las mujeres se ha incrementado considerablemente (Jemal et al., 2004). En los hombres sigue teniendo la mayor incidencia y mortalidad, y en la mujeres el aumento en el número de casos ha llevado a éste tipo de cáncer a ser la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En México también es un problema importante, ya que constituye la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y la cuarta en mujeres (**figura 2**).

Aunque el hábito tabáquico es uno de los factores más determinantes en el desarrollo de cáncer pulmonar, este tipo de cáncer es uno de los que tiene menor asociación al consumo del cigarro, y se han encontrado otros factores que pueden influenciar su desarrollo, por ejemplo: la exposición al humo de leña, la contaminación atmosférica, algunas infecciones o enfermedades pulmonares que favorecen la inflamación crónica, y recientemente se ha reportado su relación con los estrógenos⁴⁻⁶.

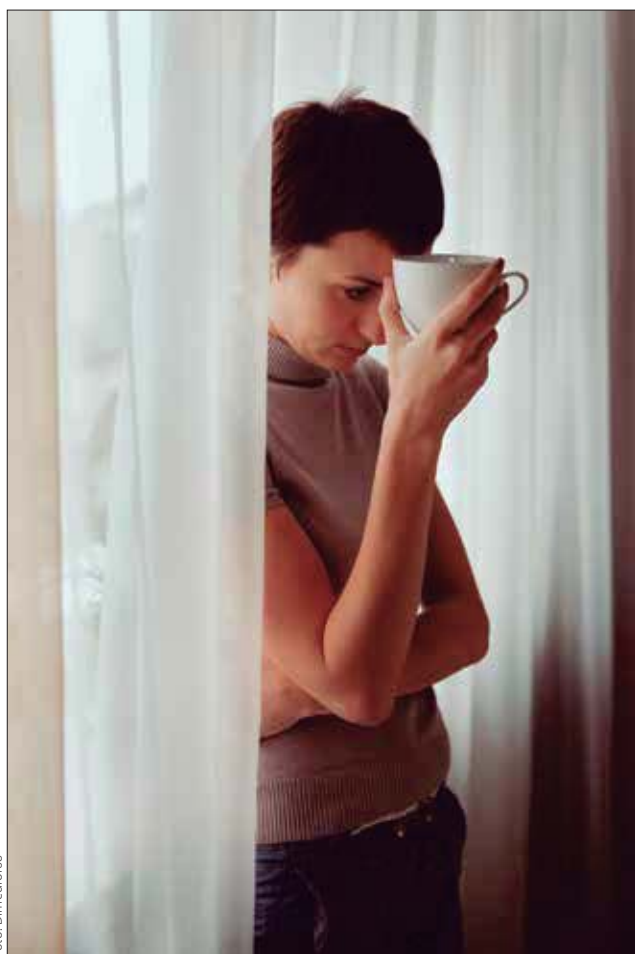


Foto: Dimedrol68

Actualmente el adenocarcinoma (ADC) pulmonar está presente en un porcentaje importante de no fumadores. Además, en las mujeres éste es el tipo de cáncer más frecuente y su incidencia está incrementándose incluso en aquellas que no fuman.

Desde hace más de 20 años su incidencia en los hombres ha disminuido, mientras que en el sexo femenino se ha incrementado considerablemente, lo que lo ha llevado a ser la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En México también es un problema importante, ya que constituye la segunda causa de muerte por cáncer en varones y la cuarta en mujeres.

ESTRÓGENOS Y SU FUNCIÓN NO SEXUAL

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas producidas principalmente en los ovarios, la placenta y en menor cantidad en las glándulas adrenales. Se sintetizan a partir de los andrógenos por la enzima aromatasa. Para tener un efecto a nivel celular, estas hormonas actúan a través de sus receptores alfa (ER-a) y beta (ER-b), cada uno tiene un patrón de expresión diferente en cada tejido, y las modificaciones postraduccionales y su localización en las células también son distintas tanto en condiciones normales como patológicas. Al interactuar con su receptor, los estrógenos activan diversas vías de señalización que permiten la expresión de genes inducibles por ellos. Las diferencias en la señalización de estos 2 receptores pueden explicar sus efectos intracelulares⁷.

Es bien conocida la función sexual de estas hormonas y su participación en la reproducción, sin embargo, los estrógenos tienen otras funciones no sexuales, pues las células en diferentes tejidos tanto en hombres como mujeres presentan receptores para estrógenos, mediante los cuales las hormonas llevan a cabo su función biológica. Se ha descrito que células del sistema inmune, cardiovascular, músculo-esquelético, hueso, pulmones y cerebro tienen receptores de estrógenos^{8,9}. En el cerebro, los estrógenos participan en la neurogénesis durante el desarrollo embrionario y en el adulto protegen contra enfermedades neurodegenerativas (p. ej., Alzheimer, Parkinson) y favorecen las capacidades cognitivas⁸.

En el sistema cardiovascular, la función de los estrógenos ha sido ampliamente estudiada. Se sabe que la incidencia de aterosclerosis e infartos es más baja en las mujeres jóvenes, comparado con los hombres, ya que los estrógenos protegen contra enfermedades en este sistema^{7,10}. Ambos receptores están presentes en los vasos y en el corazón humano, y su expresión disminuye en enfermedades coronarias y cardiomiopatías. Por ejemplo, en los ratones deficientes de ER-a la protección de los estrógenos se reduce incrementándose la placa aterosclerótica y el colesterol en el suero. La pérdida de ER-a en el endotelio coronario además disminuye la función de este tejido y evita la protección de los estrógenos para limitar la zona del infarto. Además, ambos receptores contribuyen a los efectos proangiogénicos que presenta

la terapia de remplazo hormonal (HRT) y pueden promover la migración de las células madre desde la médula ósea hasta el miocardio para preservar la función cardíaca después de un infarto⁷.

Como se muestra, los estrógenos tienen muchas otras funciones además de las sexuales y es interesante continuar investigando su papel en otros tejidos.

ESTRÓGENOS Y SU FUNCIÓN EN EL PULMÓN

La función de los estrógenos en el pulmón en condiciones normales y patológicas ha sido descubierta recientemente, aunque aun no es totalmente clara. El pulmón, tanto de mujeres como de hombres, expresa ambos receptores de estrógenos. En el tejido pulmonar sano el ER-b es más abundante que el ER-a y se localiza en el citoplasma, aunque también se ha observado en el núcleo y la mitocondria⁹.

Los estrógenos a través de sus receptores tienen un papel muy importante en el desarrollo y en la función pulmonar. En estudios donde se suprime la expresión del ER-a y ER-b se observa que la ausencia de los estrógenos y ambos receptores altera la formación de las unidades alveolares en ratones hembra.

Además, favorecen el mantenimiento de los alveolos ya formados y se ha reportado que pueden inducir la regeneración alveolar en ratones adultos¹¹. En este estudio se observó que en la madurez, los ratones hembra tienen mayor número de alveolos y superficie alveolar que los machos, se sugiere que este dimorfismo probablemente sea resultado de los requerimientos reproductivos y el consumo de oxígeno en las hembras durante el embarazo¹¹.

Resulta interesante que la función de los receptores de estrógenos en el pulmón es diferente, mientras que el ER-a es indispensable en el desarrollo del número normal de alveolos por área, el ER-b modula el desarrollo de la matriz extracelular que favorece la elasticidad normal del tejido pulmonar. Además el ER-a pero no el ER-b, interviene en las respuestas antiinflamatorias^{9,11, 12}.

Finalmente, se ha constatado el efecto de los estrógenos en la fisiología pulmonar ya que en las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos de la terapia de reemplazo hormonal pueden mantener y mejorar la función pulmonar¹³.



Foto (ilustrativa): Tewari Bandirukanka

Los estrógenos juegan un papel en la fisiología del pulmón normal, sin embargo también participan en condiciones patológicas. En el cáncer pulmonar es cada vez más clara su actuación, sin embargo es necesario entender mejor los mecanismos que los relacionan con la carcinogénesis y emplear esta información en el diseño de tratamientos específicos.

Los estrógenos en las células de pulmón sano tienen un efecto fisiológico; sin embargo, en condiciones patológicas como el cáncer pulmonar, pueden favorecer el curso de la enfermedad.

PARTICIPACIÓN DE LOS ESTRÓGENOS EN EL CÁNCER PULMONAR

Evidencia epidemiológica

Existe vasta evidencia epidemiológica que muestra que el sexo y el estadio hormonal podrían influir en el comportamiento del cáncer pulmonar. Por ejemplo, entre fumadores y no fumadores, las mujeres presentan mayor incidencia (53%) y riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, especialmente ADC pulmonar, comparado con los hombres (15%)^{6,14-16}.

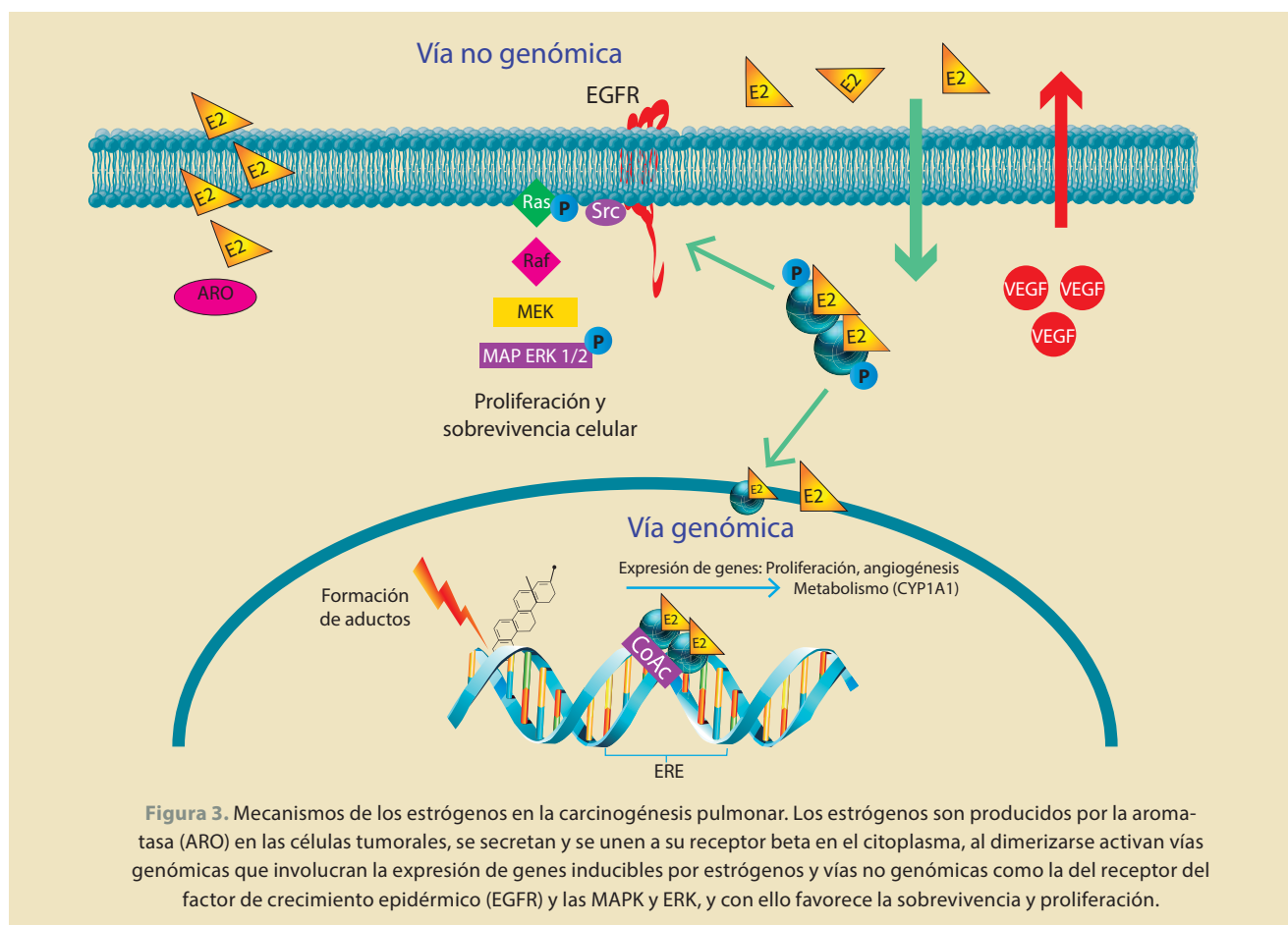


Figura 3. Mecanismos de los estrógenos en la carcinogénesis pulmonar. Los estrógenos son producidos por la aromatasa (ARO) en las células tumorales, se secretan y se unen a su receptor beta en el citoplasma, al dimerizarse activan vías genómicas que involucran la expresión de genes inducibles por estrógenos y vías no genómicas como la del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las MAPK y ERK, y con ello favorece la supervivencia y proliferación.

Además, las mujeres premenopáusicas tienen una alta incidencia de ADC pulmonar y pobre supervivencia comparado con las posmenopáusicas¹⁷⁻¹⁹. Estos datos indican que el cáncer pulmonar se comporta diferente entre hombres y mujeres, ya que las mujeres, principalmente premenopáusicas, son más susceptibles a esta patología, lo que indica que los estrógenos podrían tener un papel importante especialmente en la patogénesis del ADC pulmonar²⁰; sin embargo, su participación en esta enfermedad es aún contradictoria.

Mecanismos celulares de los estrógenos en la carcinogénesis

Las células del ADC pulmonar son sensibles a los estrógenos y pueden responder a estas hormonas que llegan a través de la sangre. Sin embargo, las células cancerosas producen estrógenos, ya que

expresan la enzima aromatasa²¹. Sus efectos en el establecimiento y desarrollo del cáncer pulmonar son aún poco explorados.

Sabemos que los metabolitos de los estrógenos (catecol-estrógenos) producen mutaciones en el ADN que favorecen la formación de células cancerosas. Además, actúan como factores de crecimiento, lo que favorece la división de las células cancerosas. De igual forma estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren al tumor y estimulan su crecimiento^{20,22,23} (**figura 3**).

Resultados de nuestro grupo sugieren que los estrógenos podrían favorecer la expresión de quimiocinas involucradas en la progresión tumoral, y éste podría ser otro mecanismo mediante el cual participan en la fisiopatología del cáncer pulmonar. Observamos que la quimiocina CXCL12 y su receptor CXCR4 se encuentran aumentados en los ADC

de pulmón de las mujeres premenopáusicas (mujeres con altos niveles de estrógenos) comparado con mujeres posmenopáusicas (mujeres con bajos niveles de estrógenos) y los hombres²⁴. Las quimiocinas presentes en la zona tumoral, estimulan la división de las células cancerosas, evitan su muerte, favorecen la formación de vasos sanguíneos y la migración de las células malignas a otros órganos, promoviendo así las metástasis, lo que lleva con mucha frecuencia a la muerte de los pacientes²⁵. Nuestros datos sugieren que estas hormonas ayudan en el desarrollo del tumor al incrementar la producción de estas proteínas en las células tumorales²⁴.

Es importante mencionar que si bien, las investigaciones recientes sugieren que los estrógenos son un factor de riesgo en el cáncer de pulmón, son necesarios otros elementos como la exposición crónica a humo de tabaco, humo de leña, alteraciones genéticas heredadas o producidas por tóxicos, entre otros, para que esta patología pueda desarrollarse.

Algunos estudios en fase II han mostrado que la adición de tamoxifeno o toremifeno (inhibidores de los receptores estrogénicos) a la quimioterapia en estadios avanzados de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC [*non-small cell lung cancer*]) es bien tolerada y resulta en una eficacia razonable con una respuesta de 18 a 25% en pacientes que han tenido un tratamiento previo con *cis*-platino. Sin embargo, esto no ha podido ser confirmado en estudios aleatorios posteriores. A pesar de la actividad antitumoral de los fármacos antiestrogénicos y los inhibidores de la aromataasa observados en modelos preclínicos, aun no hay suficientes datos de los estudios clínicos de terapias hormonales para ser utilizados en la clínica y es preciso entender a fondo los mecanismos de los estrógenos en el cáncer pulmonar²⁶⁻²⁹. ●

PERSPECTIVAS

Es importante buscar nuevos mecanismos que nos ayuden a explicar el papel que juegan los estrógenos en el cáncer pulmonar, evaluar su importancia, así como admitir la posibilidad del uso de fármacos antiestrogénicos en la terapia contra éste. Además, son necesarios estudios para evaluar el uso de la terapia de reemplazo hormonal y otras fuentes de

estrógenos exógenos en pacientes con esta enfermedad y en aquellos con riesgo de desarrollarla. Un mejor conocimiento de la biología de esta patología en la mujer puede mejorar su calidad de vida y su sobrevivencia, y aportar información para el futuro diseño de agentes antineoplásicos más específicos.

CONCLUSIONES

Claramente, los estrógenos tienen un papel en la fisiología del pulmón normal, sin embargo también participan en condiciones patológicas. En el cáncer pulmonar es cada vez más clara su actuación, sin embargo es necesario entender mejor los mecanismos que los relacionan con la carcinogénesis y emplear esta información en el diseño de tratamientos específicos de acuerdo con la condición hormonal de la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan. Lung Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012 Summary. Lyon France: IARC; 2012 [cited 2014].
2. Wang T, Nelson RA, Bogardus A, Grannis FW, Jr. Five-year lung cancer survival: which advanced stage nonsmall cell lung cancer patients attain long-term survival? *Cancer*. 2010;116(6):1518-25.
3. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1114-22.
4. Turner MC, Krewski D, Pope CA, 3rd, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(12):1374-81.
5. Hernandez-Garduno E, Brauer M, Perez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3):377-83.
6. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Hubbard RB, Baldwin DR, Tata LJ. The association between smoking quantity and lung cancer in men and women. *Chest*. 2013;143(1):123-9.
7. Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86(10):1491-504.
8. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007;87(3):905-31.
9. Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SF, Sin DD. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health*. 2011;11:24.



10. Gandy S. Estrogen and neurodegeneration. *Neurochem Res.* 2003;28(7):1003-8.
11. Massaro D, Massaro GD. Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *Am J Physiol-Lung C.* 2004;287(6):L1154-L9.
12. Rodríguez-Lara V E-SA, Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón-Cervantes MA, Fortoul TI. Role of estrogen receptors in some respiratory diseases In: Chen G, editor. *Estrogen Receptors: Mechanisms, Structure and Role in Disease*: Nova science publishers; 2012. p. 149-63.
13. Pata O, Atis S, Oz AU, Yazici G, Tok E, Pata C, et al. The effects of hormone replacement therapy type on pulmonary functions in postmenopausal women. *Maturitas.* 2003;46(3):213-8.
14. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(5):472-8.
15. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *The lancet oncology.* 2008;9(7):649-56.
16. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer. *Seminars in oncology.* 2009; 36(6):524-31.
17. Oton AB, Belani C, Cai C, Owonikoko T, Gooding W, Siegfried J, et al. Comparison of survival for non-small cell lung cancer (NSCLC) between premenopausal and postmenopausal women: An analysis of the National Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. In: *Oncology ASOC, editor. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings*; June 2006. *Journal of Clinical Oncology*: American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 7038.
18. Albain KS, Unger JM, Gotay CC, Davies M, Edelman M, Herbst RS, et al. Toxicity and survival by sex in patients with advance non-small cell lung carcinoma on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials. In: *Oncology ASOC, editor. 2007 Annual Meeting Proceedings*; June 2006. *J Clin Oncol: American Society of Clinical Oncology*; 2007. p. 7549.
19. Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, Acquafondata M, et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2011;17(1):154-64.
20. Zhao G, Zhao S, Wang T, Zhang S, Lu K, Yu L, et al. Estrogen receptor beta signaling regulates the progression of Chinese non-small cell lung cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2011;124(1-2):47-57.
21. Miki Y, Abe K, Suzuki S, Suzuki T, Sasano H. Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Molecular and cellular endocrinology.* 2011;340(2):168-74.
22. Hershberger PA, Stabile LP, Kanterewicz B, Rothstein ME, Gubish CT, Land S, et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) subtype-specific ligands increase transcription, p44/p42 mitogen activated protein kinase (MAPK) activation and growth in human non-small cell lung cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2009; 116(1-2):102-9.
23. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids.* 2011;76(9):910-20.
24. Rodríguez-Lara V, Pena-Mirabal E, Baez-Saldana R, Esparza-Silva AL, Garcia-Zepeda E, Cerbon Cervantes MA, et al. Estrogen Receptor Beta and CXCR4/CXCL12 Expression: Differences by Sex and Hormonal Status in Lung Adenocarcinoma. *Arch Med Res.* 2014.
25. Wagner PL, Hyjek E, Vazquez MF, Meherally D, Liu YF, Chadwick PA, et al. CXCL12 and CXCR4 in adenocarcinoma of the lung: association with metastasis and survival. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009;137(3):615-21.
26. Baik CS, Eaton KD. Estrogen signaling in lung cancer: an opportunity for novel therapy. *Cancers (Basel).* 2012;4(4):969-88.
27. Chen YM, Perng RP, Yang KY, Lin WC, Wu HW, Liu JM, et al. A phase II trial of tamoxifen, ifosfamide, epirubicin, and cisplatin combination chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(1):13-7.
28. Chen Y, Perng RP, Yang KY, Lin WC, Wu HW, Tsai CM, et al. Phase II study of tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer failing previous chemotherapy. *Lung Cancer.* 2000;29(2):139-46.
29. Lara PN, Jr., Gandara DR, Longmate J, Gumerlock PH, Lau DH, Edelman MJ, et al. Activity of high-dose toremifene plus cisplatin in platinum-treated non-small-cell lung cancer: a phase II California Cancer Consortium Trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;48(1):22-8.