

# 女性非小细胞肺癌与雌激素的相关性

王冬妮, 马 锐

(中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

**摘 要:**研究发现雌激素及雌激素受体在非小细胞肺癌(NSCLC)有表达,并与其发生发展及预后相关。一些基础及临床研究已证实,在 NSCLC 中雌激素受体通路及表皮生长因子受体信号通路存在关联。NSCLC 患者接受化疗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗的同时联合拮抗雌激素治疗能够逆转耐药,提高疗效并改善预后。全文就雌激素及雌激素受体与 NSCLC 发生发展及预后的关系,以及拮抗雌激素治疗在 NSCLC 中的应用进行综述。

**关键词:**非小细胞肺癌;雌激素;表皮生长因子受体;拮抗雌激素治疗

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)11-0986-05

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B012

## Correlation of Estrogen and Female Non-small Cell Lung Cancer

WANG Dong-ni, MA Rui

(Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

**Abstract:** Studies have found that estrogen and estrogen receptor expressed in non-small cell lung cancer and associated with the development and prognosis of the cancer. Some basic and clinical studies have confirmed the association between estrogen receptor pathway and epidermal growth factor receptor pathway in non-small cell lung cancer. It has been observed that concurrent antagonistic estrogen therapy may reverse drug resistance and improve clinical efficacy and prognosis in breast cancer patients receiving chemotherapy or EGFR-TK inhibitors. This article reviews the relationship of estrogen and estrogen receptor expression with the tumor development and prognosis and the application of antagonistic estrogen therapy in female non-small cell lung cancer.

**Subject words:** non-small cell lung cancer; estrogen; epidermal growth factor receptor; antagonistic estrogen therapy

肺癌是威胁人类健康和生命的严重疾病之一,具有高发病率、高死亡率的特点,也是癌症最主要的死亡原因<sup>[1]</sup>。临床上将肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 约占肺癌的 85%<sup>[2]</sup>,包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌等,癌细胞生长分裂相对较慢,转移扩散相对较晚,因而确诊时大多患者已处于中晚期,5 年生存率低<sup>[3]</sup>。NSCLC 以腺癌居多,多见于女性,提示 NSCLC 的发生发展可能与女性激素相关。雌激素是女性重要的功能性激素,在人体内主要通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)发挥生理作用。雌激素受体- $\alpha$ (estrogen receptor- $\alpha$ -

ER- $\alpha$ )和雌激素受体- $\beta$ (estrogen receptor- $\beta$ , ER- $\beta$ )是 ER 的两种主要亚型,具有相似的受体结合活性和相同的激素应答元件,共同介导雌激素的基因组途径。越来越多的证据表明,ER 及各亚型在 NSCLC 中有表达并与 EGFR 基因突变相关。在化疗、EGFR-TKIs 治疗的同时联合拮抗雌激素治疗能够逆转耐药、提高疗效并改善预后。本文将对雌激素 ER 与 NSCLC 发生发展及预后的关系以及拮抗雌激素治疗在 NSCLC 中的应用作一综述。

## 1 雌激素与 NSCLC

### 1.1 雌激素与 NSCLC 发生发展

近年研究发现,男、女性生物学特征及男、女性激素的区别对肺癌的发生发展存在影响。已有研究

**基金项目:**2019 年度辽宁省重点研发指导计划(2019JH8/10300079)  
**通信作者:**马锐,主任医师,博士;中国医科大学肿瘤医院,辽宁省肿瘤医院胸内科,辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号(110042);E-mail:marui222@sina.com  
**收稿日期:**2019-12-03; **修回日期:**2020-03-12

报道<sup>[4-6]</sup>,高水平雌激素会影响正常肺组织的分化和成熟,并刺激肺部肿瘤的生长,其机制如下<sup>[7-9]</sup>:(1)雌二醇可促进肺癌细胞及正常肺组织增殖;(2)诱导多种原癌基因活化;(3)抑制抑癌基因(如 p53、Rb)激活;(4)增加肿瘤血管内皮生长因子表达,从而促进肿瘤血管生成。雌激素被证明与肿瘤转移相关,其机制可能是通过产生尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活物降解细胞外基质、上调骨桥蛋白和基质金属蛋白酶 2 表达水平等方式促进癌细胞转移<sup>[9]</sup>。可见,雌激素在 NSCLC 发生发展中发挥着重要作用。

## 1.2 雌激素与 NSCLC 预后

Rodriguez-Lara 等<sup>[10]</sup>对绝经前后女性 NSCLC 患者的生存情况进行分析,结果表明绝经后女性的总生存时间明显长于绝经前女性( $P=0.046$ )。Moore 等<sup>[11]</sup>的研究表明,绝经后女性肺腺癌的发病率低于绝经前女性,且预后明显优于同龄组男性,而绝经前女性与同龄组男性相比并无生存优势。造成上述现象的原因可能由于女性的不同生理阶段体内雌激素水平不同,提示高水平内源性雌激素与 NSCLC 的高发病率及不良预后相关。绝经女性为了阻止或延缓与绝经相关的疾病常接受外源性雌激素治疗,即雌激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)。Chlebowski 等<sup>[12]</sup>的随机对照双盲临床试验对 16 608 例患者进行 5 年余随访,与安慰剂组相比, HRT 组肺癌相关死亡率增高( $P=0.01$ ),其中以 NSCLC 死亡率的增高最为明显( $P=0.004$ ), SCLC 发病率和死亡率无组间差异。Slatore 等<sup>[13]</sup>前瞻性研究结果表明,应用 HRT 患者的肺癌发病风险会随时间增加,使用十年及以上患者的肺癌发病风险可增加约 50%( $P=0.03$ )。Schwartz 等<sup>[14]</sup>研究却表明, ER 阳性表达的绝经后女性应用 HRT 可降低 NSCLC 发病风险( $P=0.04$ )。2015 年 NSCLC 的 NCCN 指南倾向于应用 HRT 不会增加肺癌发生的风险<sup>[15]</sup>。目前关于 HRT 与女性 NSCLC 的关系尚未定论,还需要在基础和临床研究中进一步探索。

# 2 ER 与 NSCLC

## 2.1 ER 在 NSCLC 中的表达

1982 年 Chaudhuri 等<sup>[16]</sup>首次发现肺癌组织中存在 ER 表达,此后多国学者对 ER 及各亚型在肺癌

中的表达展开大量研究。现普遍认为, ER 及各亚型在肺癌组织中均有表达,但表达率存在较大波动。研究报道 ER 在 NSCLC 组织中的阳性表达率为 0~96.8%<sup>[17]</sup>。Lee 等<sup>[18]</sup>研究表明,在肺腺癌组织中 ER- $\alpha$  阳性表达率为 46.4%, ER- $\beta$  阳性表达率为 84.5%。Chen 等<sup>[19]</sup>研究表明, ER 在 NSCLC 组织中的阳性表达率为 41.8%。ER 表达也被证实与肺癌的组织学类型相关<sup>[20]</sup>, ER 在 NSCLC 中的表达率明显高于 SCLC,在腺癌中的表达率明显高于鳞癌,提示 ER 在肺腺癌的发生发展中可能发挥着更为重要的作用。

## 2.2 ER 与 NSCLC 预后

越来越多的证据表明, ER 及各亚型的表达与 NSCLC 预后密切相关。ER- $\beta$  在 NSCLC 患者、人 NSCLC 细胞系和小鼠模型中普遍表达,被认为是肺癌的主要功能受体<sup>[21]</sup>。现有研究多针对 ER- $\beta$  展开。Kawai 等<sup>[22]</sup>研究表明, ER- $\alpha$ (+)ER- $\beta$ (-)者较 ER- $\alpha$ (-)ER- $\beta$ (+)者的预后明显差( $P<0.01$ ),提示存在 ER- $\beta$  表达的 NSCLC 患者预后更佳,而存在 ER- $\alpha$  表达则是不良预后因素。Nose 等<sup>[23]</sup>的研究表明,在晚期肺腺癌中, ER- $\beta$  强表达组的中位生存时间(median progress free survival, mPFS)明显优于 ER- $\beta$  弱表达组( $P=0.001$ ), ER- $\beta$  表达是预后良好的预测因子。Skjefstad 等<sup>[24]</sup>却报道了截然相反的结果,在女性 NSCLC 中 ER- $\beta$  胞核表达者的疾病特异生存时间不良( $P=0.010$ )。Wang 等<sup>[25]</sup>的研究表明,在 NSCLC 中 ER- $\beta$  核质共表达者 mPFS 较 ER- $\beta$  非核质共表达者缩短( $P=0.04$ )。Skov 等<sup>[26]</sup>的研究发现, ER- $\alpha$  表达与 NSCLC 患者预后无关,在男性患者中, ER- $\beta$  阳性表达组的死亡率较 ER- $\beta$  阴性组低( $P=0.035$ ),而在女性患者中未发现此种差异。造成以上研究结果存在争议的原因可能与患者的性别及 ER- $\alpha$  各亚型(ER- $\alpha$ 66、ER- $\alpha$ 46、ER- $\alpha$ 36)、ER- $\beta$  各亚型(ER- $\beta$ 1-5)在肺癌组织中的分布部位、表达程度不同及其功能具有组织、器官特异性有关<sup>[27]</sup>。可见, ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$  表达均对 NSCLC 患者的预后存在影响,但目前国内外相关研究结果仍存在争议, ER- $\alpha$  和 ER- $\beta$  在 ER 通路中各自的作用方式及区别仍有待研究。

## 2.3 ER 与 EGFR 关系

EGFR 是一种跨膜受体蛋白,依靠与配体结合来激活。正常情况下受到严格调控,但在许多肿瘤中过表达和(或)发生基因突变,通过信号转导控制肿

瘤生长,并与新生血管生成、肿瘤的侵袭和转移等密切相关。EGFR 基因是 NSCLC 最常见的突变原癌基因,10%~40% NSCLC 患者存在 EGFR 基因突变<sup>[28]</sup>,在腺癌、亚裔、女性、不吸烟者中突变频率更高<sup>[23]</sup>。EGFR 基因突变在女性患者中更为常见,似乎提示雌激素系统和 EGFR 基因突变相关。现有的部分研究表明 ER- $\alpha$  表达与 EGFR 基因突变无明显相关<sup>[29-30]</sup>,ER- $\beta$  表达与 EGFR 基因突变存在密切关联。Stabile 等<sup>[31]</sup>的研究数据显示,EGFR 蛋白表达在雌激素作用下被下调,而在雌激素拮抗剂作用下被上调。Deng 等<sup>[32]</sup>对 NSCLC 患者分析的结果表明,ER- $\beta$  阴性者 EGFR 基因突变率更高,ER- $\beta$  阳性者 EGFR 基因突变率更低 (56.5% vs 27.0%,  $P=0.006$ ),ER- $\beta$  表达与 EGFR 基因突变呈负相关。Nose 等<sup>[23]</sup>的研究却得出不同结论,在 NSCLC 中 EGFR 基因突变率在 ER- $\beta$  强表达组中更高,在 ER- $\beta$  弱表达组中更低 (85.7% vs 54.5%,  $P=0.045$ )。He 等<sup>[33]</sup>的研究同样表明,EGFR 基因突变型肺腺癌患者的 ER- $\beta$ 1 表达率明显高于 EGFR 基因野生型肺腺癌患者 (58.2% vs 34.1%,  $P=0.01$ )。以上研究均提示,在 NSCLC 中 ER 通路、EGFR 通路之间存在关联,但两者的相互作用关系具体如何目前尚未定论,其潜在的机制值得进一步研究。

### 3 拮抗雌激素治疗与 NSCLC

#### 3.1 拮抗雌激素治疗与化疗

无驱动基因 NSCLC 的标准治疗方案以铂类二联为主,但患者在治疗过程中易因产生耐药性而导致化疗失败至疾病进展。近些年研究表明,拮抗雌激素治疗可抑制肺癌细胞的生长,并可降低其对化疗药物的耐药性。抗雌激素药物主要包括选择性雌激素受体调节剂、纯抗雌激素剂和芳香化酶抑制剂三大类。选择性雌激素受体调节剂的代表药物为他莫昔芬(tamoxifen, TAM)。Che 等<sup>[5]</sup>的基础研究显示,高剂量 TAM(每天单剂量 150mg/m<sup>2</sup>)联合顺铂可明显提高抗肿瘤活性、降低肿瘤侵袭性并增加 NSCLC 细胞株对顺铂的敏感性。Wen 等<sup>[34]</sup>的研究发现,接受多西他赛化疗的晚期 NSCLC 患者联用 TAM 可使生存获益( $P=0.030$ )。Yu 等<sup>[35]</sup>的研究表明,雌激素可通过 ER 通路引起顺铂耐药,ER 阳性表达的患者化

疗同时联合拮抗雌激素治疗或可逆转铂类耐药。芳香化酶抑制剂的代表药物包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦。多项研究表明,在 ER 阳性表达的肿瘤组织中应用芳香化酶抑制剂可明显抑制肿瘤细胞增殖<sup>[36-37]</sup>。综上所述,NSCLC 患者化疗的同时联合拮抗雌激素治疗可抑制肿瘤细胞增殖、逆转肺癌耐药并增敏化疗疗效。

#### 3.2 拮抗雌激素治疗与 EGFR-TKIs

EGFR-TKIs 作为 EGFR 基因突变型晚期 NSCLC 患者的首选治疗方法,具有疗效高、毒副作用轻及口服用药方便等优点。有关 ER 表达对晚期 NSCLC 患者应用 EGFR-TKIs 疗效的影响是近年来的热点话题。作为跨膜蛋白,ER 与 EGFR 有着相似的胞内非基因组信号通路,提示激活 ER 通路可能导致肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 的耐药。在基于肺癌细胞系和异种移植的临床前研究中<sup>[31]</sup>,EGFR 在 NSCLC 细胞株中的表达在雌激素作用下被下调,而在拮抗雌激素药物(如氟维司群)作用下被上调,提示 EGFR-TKIs 治疗的同时联合拮抗雌激素治疗可能提高疗效,改善预后。Shen 等<sup>[38]</sup>研究表明,在 ER- $\alpha$ 、ER- $\beta$  高表达的 NSCLC 细胞株中,阿那曲唑与吉非替尼联合应用与单用任何一种药物相比,均能最大限度地抑制肿瘤细胞增殖,并诱导其凋亡。Xu 等<sup>[39]</sup>研究同样表明,阿那曲唑与吉非替尼联用可抑制 NSCLC 细胞株的增殖,该项研究还发现阿那曲唑可抑制对吉非替尼产生获得性耐药突变(T790M)的 NSCLC 细胞株的增殖。Wang 等<sup>[25]</sup>的研究发现,在 ER- $\beta$  阳性表达的 NSCLC 细胞株中,氟维司群与吉非替尼联合治疗可逆转吉非替尼耐药,并增强 EGFR 基因突变的 NSCLC 细胞株的抗增殖活性。Traynor 等<sup>[40]</sup>对晚期女性绝经 NSCLC 患者靶向治疗联合拮抗雌激素治疗的安全性及耐受性进行评估,结果表明吉非替尼(25mg/d 口服)与氟维司群(250mg/月皮下注射)联合治疗的安全性及患者耐受性均良好。综上所述,ER 阳性表达的 NSCLC 患者接受 EGFR-TKIs 治疗的同时联用拮抗雌激素治疗能够提高疗效,延缓甚至逆转耐药,且安全性及耐受性均良好。但目前相关的临床研究很少,EGFR-TKIs 联合拮抗雌激素治疗尚未应用于临床,以上基础研究的结果还需要在之后的临床研究中继续深入探索以证实。



## 4 总结与展望

雌激素及 ER 与 NSCLC 相关性的研究越发多见,雌激素、ER 及 EGFR 通路间的相互作用共同影响着 NSCLC 的发生发展及预后,将这些信号通路整合在一起可能为肺癌生物学研究提供重要启示。明确雌激素、ER 和 EGFR 通路在 NSCLC 中的相互作用关系是制定新的预防和治疗策略的重要一环。拮抗雌激素治疗在 NSCLC 化疗和靶向治疗中也取得了初步成效,是一种值得深入探索的治疗方式,有望成为 NSCLC 治疗的新曙光。

### 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [2] Bender E. Epidemiology: the dominant malignancy[J]. Nature, 2014, 513(7517):S2-S3.
- [3] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-89.
- [4] Zhao XZ, Liu Y, Zhou LJ, et al. Role of estrogen in lung cancer based on the estrogen receptor-epithelial mesenchymal transduction signaling pathways [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8:2849-2863.
- [5] Che Y, Sun X, Huang C, et al. Influence of tamoxifen or the combination of tamoxifen and cisplatin on the growth of human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. Chin Ger J Clin Oncol, 2014, 11:523-527.
- [6] Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications[J]. Front Oncol, 2020, 10:137.
- [7] Hsu LH, Liu KJ, Tsai MF, et al. Estrogen adversely affects the prognosis of patients with lung adenocarcinoma [J]. Cancer Sci, 2015, 106(1):51-59.
- [8] Fan S, Liao Y, Liu C, et al. Estrogen promotes tumor metastasis via estrogen receptor beta-mediated regulation of matrix-metalloproteinase-2 in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(34):56443-56459.
- [9] Rodriguez-Lara V, Ignacio GS, Cerbon Cervantes MA. Estrogen induces CXCR4 overexpression and CXCR4/CXL12 pathway activation in lung adenocarcinoma cells in vitro[J]. Endocr Res, 2017, 42(3):219-231.
- [10] Rodriguez-Lara V, Ramirez-Tirado LA, Barron F, et al. Characteristics of non-small cell lung cancer: differences by sex and hormonal status in a Mexican population[J]. Salud Publica Mex, 2019, 61(3):265-275.
- [11] Moore KA, Mery CM, Jaklitsch MT, et al. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76(6):1789-1795.
- [12] Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9697):1243-1251.
- [13] Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1540-1546.
- [14] Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(36):5785-5792.
- [15] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, Version 6.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(5):515-24.
- [16] Chaudhuri PK, Thomas PA, Walker MJ, et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols[J]. Cancer Lett, 1982, 16(3):327-332.
- [17] Di Nunno L, Larsson LG, Rinehart JJ, et al. Estrogen and progesterone receptors in non-small cell lung cancer in 248 consecutive patients who underwent surgical resection [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(10):1467-1470.
- [18] Lee JH, Kim HK, Shin BK. Expression of female sex hormone receptors and its relation to clinicopathological characteristics and prognosis of lung adenocarcinoma[J]. J Pathol Transl Med, 2020, 54(1):103-111.
- [19] Chen XQ, Zheng LX, Li ZY, et al. Clinicopathological significance of oestrogen receptor expression in non-small cell lung cancer[J]. J Int Med Res, 2017, 45(1):51-58.
- [20] Zhang G, Liu X, Farkas AM, et al. Estrogen receptor beta functions through nongenomic mechanisms in lung cancer cells[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(2):146-156.
- [21] Slowikowski BK, Lianeri M, Jagodzinski PP. Exploring estrogenic activity in lung cancer[J]. Mol Biol Rep, 2017, 44(1):35-50.
- [22] Kawai H, Ishii A, Washiya K, et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(14):5084-5089.
- [23] Nose N, Uramoto H, Iwata T, et al. Expression of estrogen receptor beta predicts a clinical response and longer pro-

- gression-free survival after treatment with EGFR-TKI for adenocarcinoma of the lung[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(3): 350–355.
- [24] Skjefstad K, Grindstad T, Khanekhenari MR, et al. Prognostic relevance of estrogen receptor alpha, beta and aromatase expression in non-small cell lung cancer [J]. *Steroids*, 2016, 113: 5–13.
- [25] Wang Z, Li Z, Ding X, et al. ERbeta localization influenced outcomes of EGFR-TKI treatment in NSCLC patients with EGFR mutations[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11392.
- [26] Skov BG, Fischer BM, Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival[J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 88–94.
- [27] Yan M, Rayoo M, Takano EA, et al. Nuclear and cytoplasmic expressions of ERbeta1 and ERbeta2 are predictive of response to therapy and alters prognosis in familial breast cancers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2): 395–405.
- [28] Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 135.
- [29] Ding X, Li L, Tang C, et al. Cytoplasmic expression of estrogen receptor  $\beta$  may predict poor outcome of EGFR-TKI therapy in metastatic lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2382–2390.
- [30] He Q, Zhang M, Zhang J, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and nuclear expression of female hormone receptors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(9): 1588–1594.
- [31] Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, et al. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1459–1470.
- [32] Deng F, Li M, Shan WL, et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutations and the expression of estrogen receptor-beta in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(4): 2359–2365.
- [33] He C, He Y, Luo H, et al. Cytoplasmic ERbeta1 expression is associated with survival of patients with stage IV lung adenocarcinoma and an EGFR mutation at exon 21 L858R subsequent to treatment with EGFR-TKIs[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 792–803.
- [34] Wen S, Fu X, Li G, et al. Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(5): 447–456.
- [35] Yu N, Dou L, Li Y, et al. Roles of ERalpha and ERbeta in estrogen-induced DDP chemoresistance in non-small cell lung cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2016, Aug 30.
- [36] Tanaka K, Shimizu K, Kakegawa S, et al. Prognostic significance of aromatase and estrogen receptor beta expression in EGFR wild-type lung adenocarcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 81–97.
- [37] Kohno M, Okamoto T, Suda K, et al. Prognostic and therapeutic implications of aromatase expression in lung adenocarcinomas with EGFR mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3613–3622.
- [38] Shen L, Li Z, Shen S, et al. The synergistic effect of EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib in combination with aromatase inhibitor anastrozole in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Lung Cancer*, 2012, 78(3): 193–200.
- [39] Xu R, Shen H, Guo R, et al. Combine therapy of gefitinib and fulvestrant enhances antitumor effects on NSCLC cell lines with acquired resistance to gefitinib [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(5): 384–389.
- [40] Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of postmenopausal women with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(1): 51–59.