

# 非小细胞肺癌患者驱动基因状态与静脉血栓栓塞症的相关研究

樊敏捷<sup>1,2</sup>, 徐朝久<sup>2\*</sup>, 秧茂盛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>湘西自治州人民医院, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年10月23日; 录用日期: 2023年11月17日; 发布日期: 2023年11月24日

## 摘要

恶性肿瘤和临床血栓形成之间的联系已经被认识数年了。在大部分病例中, 患者并非死于癌症, 而是死于治疗相关并发症。癌症本身是癌症患者最常见的死亡原因, 血栓形成仅次于癌症本身。目前, 对影响非小细胞肺癌(NSCLC)患者静脉血栓栓塞发生的风险因素进行了大量研究。近年来, 一些相关的文献报道, 常见的驱动基因突变(EGFR, ALK, ROS1, KRAS等)是影响VTE的共同因素, 探讨这些共同因素对VTE发病的影响, 为VTE的筛查提供了新的思路。现就NSCLC病人中的驱动基因状态与其发生发展的关系进行综述。

## 关键词

非小细胞肺癌, 驱动基因状态, 静脉血栓

# Relationship between Driver Gene Status and Venous Thromboembolism in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Minjie Fan<sup>1,2</sup>, Chaojiu Xu<sup>2\*</sup>, Maosheng Yang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou Hunan

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Nov. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 24<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 樊敏捷, 徐朝久, 秧茂盛. 非小细胞肺癌患者驱动基因状态与静脉血栓栓塞症的相关研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18313-18319. DOI: 10.12677/acm.2023.13112571

## Abstract

The link between malignant tumors and clinical thrombosis has been known for years. In most cases, patients die not from cancer but from treatment-related complications. Cancer itself is the most common cause of death for cancer patients, and thrombosis is just that. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have been extensively studied. In recent years, common driver mutations (EGFR, ALK, ROS1, KRAS, etc.) have been reported to be common factors affecting VTE. Exploring the impact of these common factors on VTE pathogenesis provides new insights for VTE screening. The relationship between driver gene status and progression in NSCLC patients is reviewed.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Gene Mutation Status, Venous Thromboembolism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在谈“瘤”色变的社会环境下，越来越多的学者不仅注重肿瘤本身的研究，同时也慢慢注意到这个潜在的致命因素——肿瘤相关性静脉血栓栓塞。肿瘤相关性静脉血栓栓塞(venous thromboembolic disease, VTE)包含深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。在肿瘤病人中，VTE 的发病率为 5%~14%，目前仍呈增长趋势[1] [2]，由于不同的驱动基因在肿瘤生物学行为、治疗反应和预后方面表现出异质性，驱动基因在血栓形成过程中也可能表现出异质性。

诸多国内外学者对 NSCLC 患者静脉血栓形成有较为深入的研究，马玉媛等人[3]在早期提出了恶性肿瘤的驱动基因是否表达与 VTE 形成存在一定的联系，如 ALK/ROS1 重排的 NSCLC 患者比 EGFR/KRAS 突变的患者更容易发生血栓形成，而在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者中基因突变状态均与 VTE 风险增加无关。在 Xiaohan Qian [4]等对 NSCLC 静脉血栓栓塞发生率相关的驱动基因的研究中，汇总了各个国家对驱动基因状态与 NSCLC 相关血栓栓塞的研究成果，研究表明基因突变状态与 VTE 的形成仍存在争议。因此，明确驱动基因与 VTE 风险的相关性对 VTE 风险评估具有重要意义，将驱动基因状态纳入 VTE 风险评估工具进而对相关并发症进行有效预防，现将对 NSCLC 患者驱动基因状态与 VTE 相关性进行系统综述及荟萃分析(见表 1)。

## 2. 肿瘤相关 VTE 形成的分子机制

跨膜糖蛋白组织因子(TF)是凝血的主要生理启动剂，主要由血管平滑肌细胞、纤维母细胞和外膜细胞构成性表达。TF 结合并激活因子 VIIa，VIIa 因子与细胞表面 TF 的相互作用形成 TF-VIIa 复合物，导致 X 因子的激活和凝血酶的生成。在某些情况下(包括败血症和恶性肿瘤)，TF 在多种细胞类型上的异常表达可导致其暴露于血管内腔室，并伴有凝血激活的相关潜力。肿瘤相关 TF 异常表达的机制包括缺氧诱导信号、表皮-间充质转化和 TP53 在内的肿瘤抑制基因突变[5]。相关证据表明 TF 在多种实体肿瘤中大量表达，并确定了 TF 表达与肺癌、结直肠癌的 P53 和 KRAS 突变以及肺癌的 PTEN 相关，进而提出原

癌基因和抑癌基因突变的积累上调了肿瘤细胞上 TF 的表达[6]。大量的文献报道突变基因(KRAS、TP53、EGFR、ERBB2 及 MET 等)可以通过调节 TF 的表达而影响其凝血酶原活性, 进而引起凝血酶原激活。

**Table 1.** Genetic mutation status and venous thromboembolism in cancer patients

**表 1.** 肿瘤患者基因突变状态与静脉血栓栓塞的临床研究

来源	癌种	研究类型	样本量	突变基因	随访时间	TE 类型	结果	结论
Corrales-Rodriguez [7]	NSCLC	回顾性病例对照研究	159	KRAS EGFR	未提及	VTE	OR = 2.67, P = 0.014 OR = 0.99, P = 0.990	KRAS 突变增加 VTE 风险
Jing-Wang [8]	NSCLC	回顾性单中心研究	323	EGFR KRAS ALK	未提及	VTE	VTE 发生率为 60.6% P = 0.002 P = 0.352 P = 0.299	EGFR 突变增加 VTE 风险 KRAS、ALK 与 VTE 发生无关
Feifei Dou [10]	NSCLC	前瞻性研究	605	KRAS EGFR	未提及	VTE	P > 0.050 P = 0.047	KRAS 突变与 VTE 无关 EGFR 突变降低 VTE 风险
Feifei Dou [10]	NSCLC	前瞻性研究	341	ALK	7.5 月 (3.1~15.4)	VTE	VTE 发生率 26.9% P = 0.005	ALK 重排增加 VTE 风险
Sen-Yang [13]	肺腺癌	回顾性研究	513	ALK	2.5 年	VTE	VTE 发生率 20.69% P = 0.004	ALK 重排增加 VTE 风险 ALK 重排阳性组织中 TF 蛋白高表达
Alona Zer [21]	NSCLC	回顾性研究	4327	ALK	未提及	VTE	VTE 发生率 36%	ALK 重排增加 VTE 风险
Hanny-Samkari [16]	NSCLC	回顾性研究	807	ALK	未提及	VTE ATE	HR 3.70 (95% CI, 2.51~5.44, P < 0.001) 复发性 VTE OR 为 4.85	ALK 重排使 VTE 风险增加 4 倍 动脉血栓形成风险增加 3 倍
TL.Ng [17]	NSCLC	回顾性研究	740	ALK EGFR KRAS ROS1	19.9 个月	VTE ATE	13.7% 18.4% 22.3% 34.7%	ALK EGFR KRAS 重排与 VTE 发展无关 ROS1 重排与 VTE 发展无关
Alexander, M [20]	NSCLC	回顾性研究	42	ROS1	10.9 个月	VTE PE ATE DVT	近一半的患者(n = 20, 48%)至少经历过一次 TE 事件	ROS1 重排与 VTE 发展有关
Chiari R [18]	NSCLC	前瞻性研究	48	ROS1	36.4 个月	PE VTE ATE DVT	有 20 例(41.6%)发生至少 1 次 VTE 事件	ROS1 重排与 VTE 发展有关
Yi J [19]	NSCLC	回顾性研究	47	ROS1	26 个月	VTE ATE DVT PE	23.4%	ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者更容易发生 PE 和 TEEs 复发

## 2.1. EGFR 基因突变与 VTE 的研究

EGFR 作为 NSCLC 患者最常见的基因突变类型, 在探究 NSCLC 患者血栓形成因素中, 众多学者提

出 EGFR 突变与静脉血栓有一定的关系。CORRALES 等[7]收集 2000 年 1 月至 2009 年 12 月期间满足纳入标准的非小细胞肺癌患者, 分别对 57 例血栓病例(血栓组)和 102 例非血栓病例(非血栓组)进行 EGFR 基因检测, 首次提出 EGFR 突变与 VTE 的发生及发展无相关性。此后越来越多的学者相继提供了更多的临床数据, Angelo Delmonte 等评估了 2003 年 1 月至 2014 年 7 月在其机构接受治疗的晚期腺癌患者的数据。根据基因突变状态进行了亚组分析并分组(EGFR、ALK 突变亚组和未突变亚组), 49 名具有 EGFR 突变的患者中有 12 名(24.5%)患有静脉血栓栓塞症, 50 名出现 KRAS 突变患者中只有 3 名(6%)患有静脉血栓栓塞症, 研究显示 KRAS 野生型患者的 VTE 发生率显著更高, 故肺癌基因突变状态与 VTE 形成无关。Jing Wang [8]以 2016 年 7 月至 2018 年 3 月在北京朝阳医院胸外科接受手术治疗的 323 例肺癌病例为研究对象进行单中心研究, 本研究拟在此基础上, 进一步探讨 VTE 发生的分子机制。VTE 患者中 EGFR 基因突变的比例明显高于非 VTE 患者(60.6% VS 33.4%), 提示 EGFR 基因突变可能导致 VTE 的发生。但 Elsa Davidsson [9]等人在美国卡罗林斯卡大学收治的 NSCLC 患者中进行了基因突变与血栓形成的相关性研究, 将 310 例 NSCLC 患者分为 EGFR 突变组、ALK 突变组和非突变组, 并采用 Cox 回归分析方法评价了 EGFR 和 ALK 基因突变对 VTE 发生的影响, 结果发现 EGFR 基因突变与 VTE 发生的相关性较高。同样, Feifei Dou [10]等人开展的一项前瞻性研究中指出 EGFR 突变会降低 NSCLC 患者相关 VTE 风险。对纳入的 605 例中国 NSCLC 患者进行了竞争风险分析以确定静脉血栓栓塞的累积发生率。其中 244 例(40.3%)发生 EGFR 突变。在多因素分析中, EGFR 野生型(OR = 1.81)与 VTE 风险增加相关, 而 EGFR 突变型与 VTE 风险呈负相关。在竞争性风险分析中, 有 EGFR 突变的患者在 1 年后发生 VTE 的概率为 8.3%, 无 EGFR 突变的患者为 13.2%; 2 年后相应的风险分别为 9.7%和 15.5%。该研究并对 EGFR 突变类型和 KRAS 的突变类型 VTE 的发生频率进行分析, 结果显示突变类型与 VTE 风险之间无显著相关性。已有多种肿瘤细胞的实验结果表明, EGFR 可促进 TF 的表达, EGFR 介导的 TF 的高表达是由 AP-1 转录活性决定, JNK 活化、PI3K 与 MAPK/ERK1/2 协同调节[11]。由此推测, EGFR 基因变异在 NSCLC 中也有作用。目前, EGFR 基因变异与 NSCLC 相关静脉血栓栓塞症发病的相关性和分子机理尚不清楚, 不同的临床试验也存在差异, 但已有文献报道 EGFR 基因变异可以减少 VTE 的发病, 且二者之间的相关性有待于更多的探讨。

## 2.2. KRAS 基因突变与 VTE 的研究

据统计, 亚洲人群 KRAS 突变率为 10%~15%, 关于 KRAS 突变与 VTE 关系研究少有报道。Sussman 等[12]通过对肺癌 VTE 和或不合并 VTE 患者手术切除的癌组织进行 RNA 检测, 发现 VTE 患者癌组织中 KRAS 信号通路的基因上调, 此研究从基因组学层面证实 KRAS 基因表达上调可能与 VTE 的发生有关。Ades 等人也发现 KRAS 基因突变与 VTE 风险增加相关, 并提出这种相关性在低风险患者中更强。关于 KRAS 突变与肺癌患者 VTE 风险的数据也存在矛盾, 前期研究发现, 605 例 NSCLC 患者中, KRAS 基因突变导致的 VTE 发生率为 10 (16.1%), 而 KRAS 野生型则为 61 (11.2%)。有 KRAS 基因突变的患者 1 年后发生静脉血栓栓塞的概率为 16.1%, 无 KRAS 基因突变的患者为 10.6%; 2 年后, 其发病风险分别为 18.8%、12.4%, 并进一步得出结论: KRAS 基因突变与静脉血栓形成无相关性。相反, 一项回顾性病例对照研究[7]纳入 57 例 NSCLC 合并静脉血栓栓塞的患者, 39 例深静脉血栓形成(68.4%), 肺栓塞 14 例(24.6%), Trousseau 综合征 4 例(7%)。此外, 10 例(17.0%)发生复发性血栓事件。总的来说, 29.8%的血栓患者和 14%的对照组患者存在 K-RAS 突变。该研究结果表明, KRAS 确实是血栓栓塞风险的驱动因素, 研究结果不同可能由种族差异性造成。但 KRAS 基因突变与 VTE 的相关性目前仍然有待证实。

## 2.3. ALK 基因突变与 VTE 的研究

ALK 重排导致一种强效酪氨酸激酶的表达, 能够使 TF 促凝活性增加[13] [14] [15]。Sen Yang 的一

项回顾性研究不仅提出 ALK 重排患者更容易发生 VTE ( $n = 6/29, 0.69\%$ ), 而且在 ALK 重排亚组中 TF 蛋白表达率明显高于 ALK 无重排亚组。Al-Samkari H [16] 等人在研究中心整理了 NSCLC 合并 ALK 重排患者的静脉血栓栓塞率, 发现它比先前报道的晚期 NSCLC 高 3~5 倍。当他们在另外两个研究中心进行连续的病人验证时, 结果也是一样的。因此, 我们进一步证实了 ALK 重排是 NSCLC 患者静脉血栓形成的重要原因。一项由北京朝阳医院进行的前瞻性研究[10]证实了 ALK 重排与 VTE 呈正相关。排除干扰后, 最终对 341 例合格患者进行观察, 中位随访时间为 7.5 个月, 其中有 37 例(10.9%)发生 VTE 事件。在多因素的研究中, 包括年龄、性别、肿瘤组织学、肿瘤分期、疾病状态和 ALK 状态, 多因素分析发现 ALK 重排的 NSCLC 患者发生 VTE 的风险高于 ALK 无重排患者( $HR = 2.47, 95\%CI: 1.04\sim 5.90$ ), Fine-Gray 竞争风险回归模型分析发现 ALK 重排的患者 6 个月及 1 年的 VTE 累积发生率均为 26.9%, 而 6 个月、1 年内 VTE 累计发生率分别为 9.2%和 9.7%。而在一项多中心回顾性队列研究中表明了 ALK 的基因重排与静脉血栓栓塞的发病之间也没有相关性[17]。由此发现, ALK 基因重排与 VTE 之间的关系各项研究目前没有定论, 所以需要进一步探索两者之间的内在联系及机制, 从而为临床提供依据。

#### 2.4. ROS-1 基因突变与 VTE 的研究

ROS1 基因发生融合或重排在 NSCLC 患者的占比为 1%~2%。但就目前而言, 关于 ROS1 基因状态与 VTE 发生风险的关系仍存在争议。部分学者提出 ROS-1 融合与 VTE 的发生相关, T L. Ng [17] 收纳了在美国和中国的五个学术中心(2002 年 10 月至 2018 年 4 月)诊断为晚期非小细胞肺癌 ROS1+、ALK+、EGFR+、或 KRAS+ 后 365 天内采集静脉和动脉血栓。在确诊后 90 天内, 使用逻辑回归来评估癌基因驱动因素中动静脉血栓的概率是否不同, 以此评估与 NSCLC 患者 ALK+、EGFR+ 和 KRAS+ 相比, ROS1+ 中血栓的发生率。结果显示在单因素分析中, ROS1+ 患者比 ALK+ 患者更容易出现血栓栓塞症( $OR: 1.86, P < 0.025$ )、EGFR+ ( $OR: 3.36, P < 0.001$ )和 KRAS+ ( $OR: 2.36, P < 0.004$ ) 队列。在多变量分析中, ROS1+ 组中 TEE 的概率仍显著高于 EGFR+ ( $OR: 2.44, P < 0.005$ )和 KRAS+ 组( $OR: 2.62, P < 0.01$ )。显然, ROS1 基因重排与血栓栓塞事件风险升高相关。Rita Chiari [18] 等人调查了参加 METROS 试验的 ROS1 重排 NSCLC 患者 VTE 的发生率和临床相关因素, 在参加 METROS 研究的 48 例 ROS1 重排 NSCLC 患者中, 48 例中有 20 例(41.6%)至少发生过一次 VTE 事件。其中, 20 例患者中有 7 例(35%) VTE。VTE 事件包括肺栓塞(46.4%)、深静脉血栓形成(39.2%)、肾静脉血栓形成(7.1%)、颈内静脉血栓形成(3.5%)、外周插入中央导管相关血栓形成(3.5%)。35.7%的病例发生在疾病进展时, 32.1%的病例发生在诊断时, 17.8%和 14.2%的病例发生在化疗或克唑替尼期间。由此得出结论: Ros1 重排患者的 VTE 发生率比之前观察到的普通患者高 3~5 倍。来自 6 家澳大利亚医院的一项回顾性研究同样也证实了该观点[19]。纳入的非小细胞肺癌 Ros1 重排 42 例病例中, 20 例(48%)发生 TE, 1 例(2%)动脉栓塞, 13 例(31%)肺栓塞, 12 例(29%)深静脉血栓。在 TE 患者中, 6 例(30%)经历多次事件, 3 例同时诊断, 3 例复发诊断。TE 发生在围诊断期之前、期间和之后, 与治疗策略无关, 可见 Ros1 重排会增加非小细胞肺癌 VTE 发生率。中国的一项多中心研究[10]回顾性分析来自中国四家医院的 47 例新诊断的晚期 NSCLC 患者的 ROS1 重排, 评估 TEE 的发生率、特征、预测因素、治疗反应和总生存期(OS)。在 47 例入组患者中, 23.4% ( $n = 11$ )患者发生 TEE。其中, 11 例患者中有 7 例(64%)发生肺栓塞(PE), 5 例(45%)发生复发性 TEE。在多因素分析中, d-二聚体与 ROS1 重排 NSCLC 中 TEE 的发生相关( $HR 1.16, P < 0.001$ )。研究结果表明, ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者更容易发生 PE 和 TEE 复发。在罕见的癌症亚型 ROS1 中, 这些真实世界的的数据表明, 无论治疗策略如何, 在诊断期之后, TE 风险持续存在。

### 3. 结论

综上所述, 目前关于非小细胞肺癌患者驱动基因状态与 VTE 形成无统一的研究结论, 研究表明驱动



基因可能通过调节 TF 和粘连蛋白的表达影响 VTE 的发生。EGFR 基因突变可能为 VTE 的保护性因素，ALK、ROS1 融合基因可能为 VTE 的危险因素。虽然目前已有大量国内外相关回顾性研究及少量前瞻性研究，但研究结果仍存在争议，所以需要进一步提供临床相关数据去验证和阐明 NSCLC 驱动基因状态与 VTE 的关系。

## 参考文献

- [1] Xiong, W., Du, H., Ding, W., *et al.* (2020) The Association between Pulmonary Embolism and the Cancer-Related Genomic Alterations in Patients with NSCLC. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01437-6>
- [2] Kacimi, S., Moeinafshar, A., Haghghi, S.S., *et al.* (2022) Venous Thromboembolism in Cancer and Cancer Immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **178**, Article ID: 103782. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103782>
- [3] 马玉媛, 肖海娟, 杨林, 等. 肿瘤静脉血栓栓塞症的危险因素研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022: 1-6.
- [4] Qian, X., Fu, M., Zheng, J., *et al.* (2021) Driver Genes Associated with the Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 680191. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.680191>
- [5] Van Dreden, P., Epsilonalamy, I. and Gerotziapas, G.T. (2017) The Role of Tissue Factor in Cancer-Related Hypercoagulability, Tumor Growth, Angiogenesis and Metastasis and Future Therapeutic Strategies. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **22**, 219-248. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018024859>
- [6] Unruh, D. and Horbinski, C. (2020) Beyond Thrombosis: The Impact of Tissue Factor Signaling in Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00932-z>
- [7] Corrales-Rodriguez, L., Soulieres, D., Weng, X., *et al.* (2014) Mutations in NSCLC and Their Link with Lung Cancer-Associated Thrombosis: A Case-Control Study. *Thrombosis Research*, **133**, 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.042>
- [8] Wang, J., Hu, B., Li, T., *et al.* (2019) The EGFR-Rearranged Adenocarcinoma Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 724. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.24>
- [9] Ades, S., Kumar, S., Alam, M., *et al.* (2015) Tumor Oncogene (KRAS) Status and Risk of Venous Thrombosis in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 998-1003. <https://doi.org/10.1111/jth.12910>
- [10] Dou, F., Zhang, Y., Yi, J., *et al.* (2020) Association of ALK Rearrangement and Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Cohort Study. *Thrombosis Research*, **186**, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.009>
- [11] Kaye, B., Ali, A., Correa, B.S.R., *et al.* (2023) The Role of EGFR Amplification in Deep Venous Thrombosis Occurrence in IDH Wild-Type Glioblastoma. *Current Oncology*, **30**, 4946-4956. <https://doi.org/10.3390/curroncol30050373>
- [12] Sussman, T.A., Abazeed, M.E., McCrae, K.R., *et al.* (2020) RNA Expression and Risk of Venous Thromboembolism in Lung Cancer. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 117-123. <https://doi.org/10.1002/rth2.12284>
- [13] Yang, S., Yang, L., Wu, Y., *et al.* (2020) Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement May Increase the Incidence of Venous Thromboembolism by Increasing Tissue Factor Expression in Advanced Lung Adenocarcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1307. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6619>
- [14] Zhu, V.W., Zhao, J.J., Gao, Y., *et al.* (2021) Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lung Cancer*, **157**, 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.05.019>
- [15] Roopkumar, J., Poudel, S.K., Gervaso, L., *et al.* (2021) Risk of Thromboembolism in Patients with ALK- and EGFR-Mutant Lung Cancer: A Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 822-829. <https://doi.org/10.1111/jth.15215>
- [16] Al-Samkari, H., Leiva, O., Dagogo-Jack, I., *et al.* (2020) Impact of ALK Rearrangement on Venous and Arterial Thrombotic Risk in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1497-1506. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.033>
- [17] Ng, T.L., Smith, D.E., Mushtaq, R., *et al.* (2019) ROS1 Gene Rearrangements Are Associated with an Elevated Risk of Peridiagnosis Thromboembolic Events. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 596-605. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.001>
- [18] Chiari, R., Ricciuti, B., Landi, L., *et al.* (2020) ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis from a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial (METROS).

---

*Clinical Lung Cancer*, **21**, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.012>

- [19] Yi, J., Chen, H., Li, J., *et al.* (2022) The Association between ROS1 Rearrangement and Risk of Thromboembolic Events in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study in China. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00417-8>
- [20] Alexander, M., Pavlakis, N., John, T., *et al.* (2020) A Multicenter Study of Thromboembolic Events among Patients Diagnosed with ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **142**, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.01.017>
- [21] Zer, A., Moskovitz, M., Hwang, D.M., *et al.* (2017) ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated with a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clinical Lung Cancer*, **18**, 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.10.007>