

· 新进展 ·

肿瘤驱动基因与静脉血栓栓塞关系研究进展

熊明秀^{1,2}, 张静²

作者单位: 1.610054四川省成都市, 电子科技大学医学院 2.610072四川省成都市, 四川省医学科学院

· 四川省人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 张静, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

扫描二维码
查看更多

【摘要】 静脉血栓栓塞(VTE)是恶性肿瘤患者的常见并发症之一, 其是肿瘤患者的第二大死亡原因, 而肿瘤自身复杂性导致肿瘤相关VTE的危险因素多样。近年随着基因二代测序技术发展, 越来越多研究表明, 肿瘤驱动基因可参与VTE的发生发展。基于此, 本文主要综述了肿瘤驱动基因与VTE关系的研究进展, 以期肿瘤相关VTE的预防和治疗提供新思路。

【关键词】 静脉血栓栓塞; 癌基因; 驱动基因; 综述

【中图分类号】 R 619.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.040

Research Progress of Correlation between Tumor Driver Genes and Venous Thromboembolism

XIONG Mingxiu^{1,2}, ZHANG Jing²

1.School of Medicine UESTC, Chengdu 610054, China

2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences • Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE) is one of the common complications in patients with malignant tumors, and it is the second leading cause of death in cancer patients. The complexity of the tumor itself leads to various risk factors for tumor-related VTE. In recent years, with the development of next-generation sequencing technology, more and more studies have shown that tumor driver genes can participate in the occurrence and development of VTE. Based on this, this article mainly reviews the research progress of the relationship between tumor driver genes and VTE, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of tumor-related VTE.

【Key words】 Venous thromboembolism; Oncogenes; Driver gene; Review

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是恶性肿瘤最常见的并发症之一, 已成为肿瘤患者死亡的第二大原因^[1], 主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺动脉血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)。研究报道, 肿瘤相关VTE发生率为4%~20%^[2-6], 且恶性肿瘤可使VTE的发生风险升高4~7倍^[7]。因此, 肿瘤相关VTE风险评估及防治策略已引起临床广泛关注。近年随着基因二代测序技术发展, 肿瘤驱动基因检测成为可能, 其可以指导肿瘤治疗方案的制定, 并参与VTE的发生发展。基于此, 本文主要综述了肿瘤驱动基因与VTE关系的研究进展, 以期肿瘤相关VTE的预防和治疗提供新思路。

1 肿瘤相关VTE发生的潜在机制

研究表明, 肿瘤驱动基因与VTE的发生相关, 但具体机制尚不明确^[8]。与非癌症相关性血栓形成(cancer-associated thrombosis, CAT)的机制不同, CAT除具备经典的Virchow

血栓形成三要素(即血流瘀滞、血管内皮损伤和血液高凝状态)外, 癌细胞还可以发挥直接促血栓形成作用, 其增殖基因可诱导多种物质生成, 如促凝剂、纤溶剂、促炎细胞因子和促血管生成细胞因子等, 进而激活凝血系统, 导致血栓形成^[9]。其中肿瘤细胞直接产生的组织因子(tissue factor, TF)可触发CAT凝血反应, 其与凝血因子Ⅶa结合后可激活凝血因子Ⅸ和凝血因子Ⅹ, 而凝血因子Ⅹa与凝血因子Ⅱ可形成凝血酶; 起始阶段, 凝血酶的生成尚不足以形成广泛的凝块, 但可刺激和放大凝血级联反应, 进一步激活血小板并诱导蛋白酶激活受体介导的信号传导, 从而促使血栓形成^[8]。

2 与VTE相关的主要肿瘤驱动基因

研究表明, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变与TF表达高度相关, 其介导TF表达主要依赖激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)的转录活性, 并与c-Jun氨基末端激酶和JunD原癌基因的激活有关, 同时受PI3K和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶信号通路的调控^[10]。此外, EGFR基因突变还能促进内皮细胞分化和增殖, 包括

刺激生长因子〔如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）〕的产生。VEGF作为表达TF的趋化因子，可在凝血状态下导致血栓形成^[11]。间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因重排可能通过其下游信号通路PI3K/蛋白激酶B或CD30激活NF- κ B信号通路，增强TF促凝活性，进一步增加VTE发生风险^[12]。c-ros肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶（ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1）基因突变的肺腺癌通常呈固体状生长，其具有细胞外黏液和印戒细胞的黏液特征，含有丰富的黏蛋白，而黏蛋白可连接L-选择素，最终导致全身血小板被激活并发生聚集^[13-14]。研究表明，鼠类肉瘤病毒癌基因（kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS）通过MAPK和PI3K两条信号通路参与TF的调控，其不仅影响细胞膜TF的水平和活性，还影响肿瘤细胞进入循环后脱落的微泡表面的TF水平和活性，进而参与血栓形成^[15]。综上，EGFR基因、ALK基因、ROS1基因及KRAS是与VTE相关的主要肿瘤驱动基因。

2.1 EGFR基因

EGFR是酪氨酸蛋白激酶ErbB受体家族成员之一，在大多数人类细胞中均有表达，EGFR基因在亚洲非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者中的突变率约为47.9%^[16]。EGFR基因突变除了经典的19号外显子缺失、21号外显子L858R点突变及20号外显子插入突变外，还存在胞外区基因突变^[17]。目前，关于EGFR基因突变与VTE关系的研究结果仍存在分歧。WANG等^[18]研究结果显示，VTE组EGFR基因突变发生率高于非VTE组（60.66%比33.4%， $P=0.002$ ）。ROOPKUMAR等^[19]研究结果显示，随访6个月，伴有EGFR基因突变的NSCLC患者累积VTE发生率为8.8%〔95%CI（4.4%~13.2%）〕，与EGFR野生型NSCLC患者的9.2%〔95%CI（5.4%~12.9%）〕相比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。XIONG等^[20]研究表明，EGFR基因突变不是NSCLC患者发生肺栓塞的独立影响因素（ $P>0.05$ ）。KAYE等^[21]研究表明，EGFR基因扩增与胶质母细胞瘤患者发生VTE风险无关（ $P=0.200$ ），但该研究年龄亚组分析结果显示，在 >60 岁的胶质母细胞瘤患者中，EGFR基因扩增与其VTE发生风险呈负相关（ $P=0.048$ ），提示EGFR基因突变可能是肿瘤相关VTE的保护因素。上述研究结果存在差异可能与多种因素有关，如EGFR基因突变位点不同；此外，上述研究多局限于单个突变基因，且多为回顾性研究，可能存在偏倚。

2.2 ALK基因

ALK是一种融合型蛋白酪氨酸激酶，研究报道，NSCLC患者ALK基因重排发生率为3%~7%^[22-23]。ALK基因重排可增加TF促凝活性，进而影响血栓形成。多项针对欧美国家人群的研究表明，与非ALK基因重排的NSCLC患者相比，ALK基因重排的NSCLC患者继发VTE的风险升高3~5倍^[19, 24-26]。其中在AL-SAMKARI等^[26]研究中，尽管ALK基因重排的NSCLC患者较非ALK基因重排的NSCLC患者平均年龄小20岁，但其继发VTE的风险仍然很高。一项针对亚洲人群的前瞻性研究结果显示，ALK基因重排、非ALK基因重排的NSCLC患者6个

月后累积VTE发生率分别为26.9%、9.2%，1年后累积VTE发生率分别为26.9%、9.7%^[12]。上述研究均表明，ALK基因重排可增加VTE发生风险。但另一项针对亚洲NSCLC患者的大型研究表明，ALK基因重排与NSCLC患者发生VTE风险无相关性^[27]。分析上述研究结果不同的原因可能与研究人群不同、肿瘤异质性、样本量不同有关，故ALK基因重排与VTE的关系仍需大型前瞻性研究进一步证实。

2.3 ROS1基因

ROS1基因是一种致癌基因。研究表明，约2%的NSCLC患者存在ROS1基因重排，且ROS1基因重排与VTE发生风险升高有关^[28]。多项研究表明，发生ROS1基因突变的NSCLC患者VTE发生率较未发生ROS1基因突变的NSCLC患者高3~5倍^[13, 29]。但XIONG等^[20]研究报道，ROS1基因突变与NSCLC患者发生PTE无明显相关性。分析上述研究结果存在差异的原因可能与研究类型为回顾性研究、检查手段存在局限性有关。在XIONG等^[20]研究中，PTE的确诊方法为肺动脉CT血管造影（CT pulmonary angiography, CTPA），但CTPA无法诊断肺动脉亚段以下的栓塞。因此，ROS1基因突变与VTE的关系仍需要高质量研究进一步证实。

2.4 KRAS基因

KRAS基因可编码一种小GTP酶，研究表明，结肠癌患者KRAS基因突变发生率为22%~44%^[30]。在中国，NSCLC患者KRAS基因突变发生率约为10%^[31]。CORRALES-RODRIGUEZ等^[32]研究表明，伴有KRAS基因突变的NSCLC患者VTE发生风险升高（ $OR=2.67$, $P<0.05$ ）。ADES等^[33]研究结果显示，KRAS基因突变转移性结直肠癌患者VTE发生率为32.3%，而KRAS野生型的转移性结直肠癌患者VTE发生率为17.8%（ $OR=2.21$ ）。但ORTEGA MORÁN等^[34]研究结果显示，KRAS野生型与KRAS基因突变结肠癌患者VTE发生率比较，差异无统计学意义（ $OR=0.77$, $P=0.572$ ）；ABUFARHANEH等^[35]研究结果亦表明，野生型KRAS与KRAS基因突变肺癌及结肠癌患者VTE发生率比较，差异无统计学意义（ $RR=1.31$, $P=0.285$ ）。虽然KRAS基因突变是结肠癌和肺癌等的常见基因突变类型之一，但目前仅相对较少的临床试验或观察性研究提供了KRAS基因突变增加VTE发生风险的证据，故KRAS基因突变与VTE的关系仍需进一步研究证实。

3 与VTE相关的其他肿瘤驱动基因

Janus激酶2（Janus kinase 2, JAK2）基因突变主要发生于骨髓增生性肿瘤。研究表明，JAK2V617F突变的骨髓增生性肿瘤患者VTE发生率明显升高^[36-37]，其具体机制尚不清楚，但抑制JAK2V617F突变后，深静脉狭窄模型小鼠的血栓形成减少^[38]。异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase, IDH）基因突变常见于原发性脑瘤。LEIVA等^[4]研究表明，IDH基因突变是VTE的保护因素。LOW等^[39]研究表明，与IDH野生型高级别胶质瘤患者相比，IDH基因突变高级别胶质瘤患者VTE发生风险降低79%。在胶质母细胞瘤患者中，磷酸酯酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog, PTEN）基因缺失可导致TF表达增加和血栓形成^[11]。KAPTEIJN

等^[40]研究发现,细胞周期素依赖性激酶抑制因子2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)基因缺失胶质母细胞瘤患者随访12个月VTE发生风险较CDKN2A野生型胶质母细胞瘤患者升高〔 $HR=2.53$, $95\%CI(1.12 \sim 5.73)$, $P=0.026$ 〕。XIONG等^[20]研究结果显示,程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)基因突变可增加NLCLC患者PTE发生率($OR=1.798$, $P<0.001$)。ORTEGA MORÁN等^[34]研究发现,鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)基因与结肠癌患者VTE发生风险无关系($OR=1.88$, $P=0.278$),但在BRAF基因突变患者中VTE发病率较高(28.6%),故两者关系有待进一步研究证实。DUMBAR等^[41]研究发现,间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)基因突变与实体瘤VTE发生风险升高相关($HR=1.83$, $P=0.09$)。

综上,随着对肿瘤基因突变的不断探索,与VTE相关的其他肿瘤驱动基因被逐渐发现,包括JAK2、IDH、PTEN、CDKN2A、PD-L1、BRAF、MET基因等,但其与VTE的关系及具体机制仍需要更多研究进一步证实。

4 不同肿瘤驱动基因在VTE中的作用

不同肿瘤驱动基因突变的肿瘤患者VTE发生率存在差异。一项队列研究表明,累积VTE发生率最高的NSCLC患者为ALK基因突变者〔43.5%(20/46)〕,其次为EGFR基因突变者〔21.2%(35/165)〕、EGFR野生型患者〔17.2%

(43/250)〕^[19]。NG等^[29]研究发现,与EGFR基因突变和KRAS基因突变NSCLC患者相比,ROS1基因突变NSCLC患者血栓事件发生风险明显升高(OR 值分别为3.36、1.86, P 值分别为 <0.001 、0.025),ALK基因突变NSCLC患者与ROS1基因突变NSCLC患者血栓事件发生风险比较,差异无统计学意义($OR=1.45$, $P=0.229$)。WANG等^[42]研究表明,ALK基因突变肺癌患者较EGFR基因突变肺癌患者VTE发生率更高($HR=1.96$, $P=0.02$)。LIU等^[43]研究结果显示,与EGFR基因突变(12%)、KRAS基因突变(25%)和野生型(14%)NSCLC患者相比,ROS1基因突变(41%)和ALK基因突变(30%)NSCLC患者血栓形成风险更高。上述研究表明,ROS1基因及ALK基因突变NSCLC患者VTE发生率高于EGFR基因突变、KRAS基因突变NSCLC患者,但ROS1基因突变与ALK基因突变NSCLC患者VTE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 小结与展望

综上所述,肿瘤驱动基因促进VTE发生的机制尚未完全阐明。IDH基因突变可能是肿瘤相关VTE的保护因素,而EGFR、ALK、ROS1、KRAS基因突变可能是肿瘤相关VTE的危险因素,但上述基因突变与VTE的关系尚存争议。此外,JAK2、PTEN、CDKN2A、PD-L1、BRAF、MET基因也可能是肿瘤相关VTE的危险因素,见表1。故不同肿瘤驱动基因突变对VTE的影响仍需要大量前瞻性、大样本量、多中心研究进

表1 不同肿瘤驱动基因与VTE的关系研究

Table 1 Study on the relationship between different tumor driver genes and VTE

肿瘤驱动基因	第一作者	发表年份	研究类型	样本量(例)	肿瘤类型	研究结论
EGFR基因	WANG ^[18]	2019	回顾性研究	323	肺腺癌	EGFR基因突变可增加VTE发生风险
	ROOPKUMAR ^[19]	2021	队列研究	461	NSCLC	EGFR基因突变与VTE发生风险无明显相关性
	XIONG ^[20]	2020	回顾性研究	1 187	NSCLC	EGFR基因突变不是NSCLC患者发生肺栓塞的独立影响因素
	KAYE ^[21]	2023	回顾性研究	293	胶质母细胞瘤	EGFR基因扩增与>60岁患者VTE发生风险呈负相关
ALK基因	DOU ^[12]	2020	前瞻性研究	341	NSCLC	ALK基因重排与VTE发生风险增加有关
	ROOPKUMAR ^[19]	2021	回顾性研究	461	NSCLC	ALK基因重排与VTE发生风险增加有关
	AL-SAMKARI ^[26]	2020	回顾性研究	807	NSCLC	ALK突变可使VTE发生风险增加4倍
ROS1基因	ZHU ^[25]	2021	前瞻性研究	48	NSCLC	ROS1基因突变可增加VTE发生风险
	NG ^[29]	2019	回顾性研究	740	NSCLC	ROS1基因突变可增加VTE发生风险
	XIONG ^[20]	2020	回顾性研究	1 187	NSCLC	ROS1基因突变与NSCLC患者发生PTE无明显相关性
KRAS基因	ORTEGA MORÁN ^[34]	2020	回顾性研究	194	结直肠癌	KRAS基因突变与VTE无相关性
	ABUFARHANEH ^[35]	2022	Meta分析	13 844	NSCLC、结肠癌	KRAS基因突变与VTE无相关性
JAK2基因	ULANJA ^[36]	2020	回顾性研究	31 302	骨髓增生性肿瘤	JAK2V617F突变可增加VTE发生风险
	SOUDET ^[37]	2022	回顾性研究	239	骨髓增生性肿瘤	JAK2V617F突变可增加VTE发生风险
IDH基因	LOW ^[39]	2022	Meta分析	2 600	胶质瘤	IDH基因突变可降低VTE发生风险
CDKN2A基因	KAPTEIJN ^[40]	2023	队列研究	324	胶质母细胞瘤	CDKN2A基因缺失患者VTE发生风险升高
PD-L1基因	XIONG ^[20]	2020	回顾性研究	1 187	NSCLC	PD-L1基因突变可增加NSCLC患者PTE发生风险
BRAF基因	ORTEGA MORÁN ^[34]	2020	回顾性研究	194	结直肠癌	BRAF基因突变与VTE发生风险无相关性
MET基因	DUNBAR ^[41]	2021	回顾性研究	14 000	实体肿瘤	MET基因突变与VTE发生风险升高相关

注:EGFR=表皮生长因子受体,VTE=静脉血栓栓塞,NSCLC=非小细胞肺癌,ALK=间变性淋巴瘤激酶,ROS1=c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶,PTE=肺动脉血栓栓塞,KRAS=鼠类肉瘤病毒癌基因,JAK2=Janus激酶2,IDH=异柠檬酸脱氢酶,CDKN2A=细胞周期素依赖性激酶抑制因子2A,PD-L1=程序性死亡配体1,BRAF=鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B,MET=间质-上皮细胞转化因子。

一步证实。近年随着精准医疗不断推进,采用精准基因靶向预防或能使更多肿瘤驱动基因阳性NSCLC患者获益,而将肿瘤驱动基因纳入肿瘤相关VTE风险评估模型也可能是今后的研究方向。

作者贡献:熊明秀进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理;张静进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理;熊明秀、张静撰写、修订论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 孙晓芳, 高岚, 李晓芳, 等.不同年龄段消化系统恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者临床特征分析[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(1): 76-79.DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.01.018.
- [2] 马洁, 计晓文, 王东莉, 等.82例血液恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者的临床特点分析[J].中国肿瘤临床, 2022, 49(3): 115-119.DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211525.
- [3] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会.肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J].中国肿瘤临床, 2019, 46(13): 653-660.DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765.
- [4] LEIVA O, NEWCOMB R, CONNORS J M, et al.Cancer and thrombosis: new insights to an old problem[J].J Med Vasc, 2020, 45(6S): 6S8-6S16.DOI: 10.1016/S2542-4513(20)30514-9.
- [5] 袁航.恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者的临床分析[D].大连: 大连医科大学, 2019.
- [6] 陆璐, 张洁, 阎昭.阿哌沙班治疗肿瘤相关性血栓栓塞的获益与风险[J].天津医科大学学报, 2021, 27(3): 322-325.
- [7] 姚宇婷, 许启霞, 庞颖颖, 等.恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症临床特征分析及预测模型的评估[J].中华全科医学, 2021, 19(5): 723-726, 808.DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001901.
- [8] HAMZA M S, MOUSA S A.Cancer-associated thrombosis: risk factors, molecular mechanisms, future management[J].Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620954282.DOI: 10.1177/1076029620954282.
- [9] 白一帆, 杨涛.肿瘤相关性血栓形成机制的研究进展[J].血管与腔内血管外科杂志, 2022, 8(5): 568-572.DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2022.05.12.
- [10] RONG Y, BELOZEROV V E, TUCKER-BURDEN C, et al.Epidermal growth factor receptor and PTEN modulate tissue factor expression in glioblastoma through JunD/activator protein-1 transcriptional activity[J].Cancer Res, 2009, 69(6): 2540-2549.DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1547.
- [11] ANAND M, BRAT D J.Oncogenic regulation of tissue factor and thrombosis in cancer[J].Thromb Res, 2012, 129(Suppl 1): S46-49.DOI: 10.1016/S0049-3848(12)70015-4.
- [12] DOU F F, ZHANG Y, YI J W, et al.Association of ALK rearrangement and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study[J].Thromb Res, 2020, 186: 36-41.DOI: 10.1016/j.thromres.2019.12.009.
- [13] CHIARI R, RICCIUTI B, LANDI L, et al.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)[J].Clin Lung Cancer, 2020, 21(1): 15-20.DOI: 10.1016/j.clcc.2019.06.012.
- [14] ZHAO J, ZHENG J, KONG M, et al.Advanced lung adenocarcinomas with ROS1-rearrangement frequently show hepatoid cell[J].Oncotarget, 2016, 7(45): 74162-74170.DOI: 10.18632/oncotarget.12364.
- [15] YU J L, MAY L, LHOTAK V, et al.Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis[J].Blood, 2005, 105(4): 1734-1741.DOI: 10.1182/blood-2004-05-2042.
- [16] 陈静宇, 卜昆鹏, 李必迅.非小细胞肺癌患者驱动基因与静脉血栓栓塞症的研究进展[J].中国癌症防治杂志, 2020, 12(5): 589-593.DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2020.05.19.
- [17] 费语晨, 周丽梅, 吕东来.EGFR胞外区域突变在非小细胞肺癌中的研究进展[J].中国新药杂志, 2021, 30(17): 1579-1583.DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2021.17.008.
- [18] WANG J, HU B, LI T, et al.The EGFR-rearranged adenocarcinoma is associated with a high rate of venous thromboembolism[J].Ann Transl Med, 2019, 7(23): 724.DOI: 10.21037/atm.2019.12.24.
- [19] ROOPKUMAR J, POUDEL S K, GERVASO L, et al.Risk of thromboembolism in patients with ALK- and EGFR-mutant lung cancer: a cohort study[J].J Thromb Haemost, 2021, 19(3): 822-829.DOI: 10.1111/jth.15215.
- [20] XIONG W, DU H, DING W, et al.The association between pulmonary embolism and the cancer-related genomic alterations in patients with NSCLC[J].Respir Res, 2020, 21(1): 185.DOI: 10.1186/s12931-020-01437-6.
- [21] KAYE B, ALI A, CORREA BASTIANON SANTIAGO R A, et al.The role of EGFR amplification in deep venous thrombosis occurrence in IDH wild-type glioblastoma[J].Curr Oncol, 2023, 30(5): 4946-4956.DOI: 10.3390/curroncol30050373.
- [22] 尹航.驱动基因阳性非小细胞肺癌的免疫检查点抑制剂治疗的研究进展[J].实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 144-148.DOI: 10.7619/jcmp.20223698.
- [23] VERSO M, CHIARI R, MOSCA S, et al.Incidence of CT scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma[J].Thromb Res, 2015, 136(5): 924-927.DOI: 10.1016/j.thromres.2015.09.006.
- [24] ZER A, MOSKOVITZ M, HWANG D M, et al.ALK-rearranged non-small-cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism[J].Clin Lung Cancer, 2017, 18(2): 156-161.DOI: 10.1016/j.clcc.2016.10.007.
- [25] ZHU V W, ZHAO J J, GAO Y F, et al.Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis[J].Lung Cancer, 2021, 157: 147-155.DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.05.019.
- [26] AL-SAMKARI H, LEIVA O, DAGOGO-JACK I, et al.Impact of ALK rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC

- [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (9): 1497–1506.DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.033.
- [27] LEE Y G, KIM I, LEE E, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non-small cell lung cancer [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (6): 1112–1120.DOI: 10.1160/TH13–11–0956.
- [28] HIRSCH F R, SUDA K, WIENS J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10048): 1012–1024.DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31473–8.
- [29] NG T L, SMITH D E, MUSHTAQ R, et al. ROS1 gene rearrangements are associated with an elevated risk of peridiagnosis thromboembolic events [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (4): 596–605.DOI: 10.1016/j.jtho.2018.12.001.
- [30] 袁辰桐. KRAS基因及微卫星不稳定性与结肠癌患者临床病理特征和预后的关系 [D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [31] 曾佳. 非小细胞肺癌合并肺栓塞的危险因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [32] CORRALES-RODRIGUEZ L, SOULIÈRES D, WENG X D, et al. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: a case-control study [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (1): 48–51.DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.042.
- [33] ADESS S, KUMAR S, ALAM M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (6): 998–1003.DOI: 10.1111/jth.12910.
- [34] ORTEGA MORÁN L, GARCÍA ALFONSO P, AGUILAR CABALLERO I, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with colorectal cancer according to oncogenic status [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22 (11): 2026–2031.DOI: 10.1007/s12094–020–02339–1.
- [35] ABUFARHANEH M, PANDYA R K, ALKHAJA A, et al. Association between genetic mutations and risk of venous thromboembolism in patients with solid tumor malignancies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2022, 213: 47–56.DOI: 10.1016/j.thromres.2022.02.022.
- [36] ULANJA M B, BEUTLER B D, ANTWI-AMOABENG D, et al. Patient outcomes in myeloproliferative neoplasm-related thrombosis: insights from the National Inpatient Sample [J]. *Thromb Res*, 2020, 194: 72–81.DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.017.
- [37] SOUDET S, ROY G L, CADET E, et al. JAK2 allele burden is correlated with a risk of venous but not arterial thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2022, 211: 1–5.DOI: 10.1016/j.thromres.2022.01.011.
- [38] HAIDER M, GANGAT N, LASHO T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (4): 390–394.DOI: 10.1002/ajh.24293.
- [39] LOW S K, ANJUM Z, MAHMOUD A, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2022, 219: 14–21.DOI: 10.1016/j.thromres.2022.08.029.
- [40] KAPTEIJN M Y, KAPTEIN F H J, STALS M A M, et al. Targeted DNA sequencing to identify genetic aberrations in glioblastoma that underlie venous thromboembolism; a cohort study [J]. *Thromb Res*, 2023, 221: 10–18.DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.013.
- [41] DUNBAR A, BOLTON K L, DEVLIN S M, et al. Genomic profiling identifies somatic mutations predicting thromboembolic risk in patients with solid tumors [J]. *Blood*, 2021, 137 (15): 2103–2113.DOI: 10.1182/blood.2020007488.
- [42] WANG H Y, WU S G, LIN Y T, et al. Risk of thromboembolism in non-small-cell lung cancers patients with different oncogenic drivers, including ROS1, ALK, and EGFR mutations [J]. *ESMO Open*, 2022, 7 (6): 100742.DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100742.
- [43] LIU Y W, WANG W Y, WU F Y, et al. High discrepancy in thrombotic events in non-small cell lung cancer patients with different genomic alterations [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10 (3): 1512–1524.DOI: 10.21037/tlcr-20-1290.
- (收稿日期: 2023–10–20; 修回日期: 2024–01–15)
(本文编辑: 谢武英)