

肺癌合并Trousseau综合征患者的治疗及临床特点

隋洛骅¹, 姜 蕾², 孙 萍¹

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤科, 山东 烟台

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院病理科, 山东 烟台

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月11日

摘 要

目的: 探讨特鲁索综合征(Trousseau's syndrome, TS)的临床表现、治疗及预后。方法与材料: 2例渐近性TS发生于1例小细胞肺癌患者和1例表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)患者。此外, 对以往报道的肺癌患者发生TS的典型病例进行分析。结果: 我们总结了EGFR突变阳性NSCLC和TS患者的一种可能的治疗选择, 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如吉非替尼, 然后是奥西替尼, 可能有效。对于确诊为小细胞肺癌的患者, 还应考虑TS的可能性, 必要时应采取抗凝措施。结论: 综上所述, 这是首个总结肺癌患者TS临床特征的报告, 也是首个报道小细胞肺癌合并渐近性TS的病例, 以及另一个EGFR突变阳性的NSCLC合并TS的病例。鉴于免疫检查点抑制剂的使用频率越来越高, 临床医生应该认识到TS是一种潜在的危及生命的免疫相关不良事件。

关键词

肺癌, TKI, Trousseau综合征, 脑梗死, 癌症治疗, 血栓栓塞

Treatment and Clinical Features in Patients with Lung Cancer Complicated by Trousseau's Syndrome

Minghua Sui¹, Lei Jiang², Ping Sun¹

¹Department of Medical Oncology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

²Department of Pathology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 11th, 2024

Abstract

Aims: The objective of this study is to explore the clinical manifestations, treatment and prognosis of Trousseau's syndrome (TS). **Methods and Material:** Two cases of asymptomatic TS were developed in a patient with small cell lung cancer and another patient with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). In addition, analysis was performed on the previously reported typical cases of TS that occurred in patients with lung carcinoma. **Results:** We summarized a possible treatment option for patients with EGFR mutation-positive NSCLC and TS. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) such as gefitinib, followed by osimertinib, may be effective. In patients diagnosed with small cell lung cancer, the possibility of TS should also be considered, and anticoagulant measures should be implemented if considered necessary. **Conclusions:** In conclusion, this is the first report that summarizes the clinical features of cases with TS in Lung cancer patients, as well as reporting the first case of a patient with small cell lung cancer with asymptomatic TS, and another with EGFR mutation-positive NSCLC and TS. Clinicians should recognize TS as a potentially life-threatening immune-related adverse event, given the increasing frequency of the use of immune checkpoint inhibitors.

Keywords

Lung Cancer, TKI, Trousseau's Syndrome, Cerebral Infarction, Cancer Therapy, Thromboembolism

Copyright © 2024 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. 背景

1865 年, Armand Trousseau 首次将 TS 描述为迁移性浅表性血栓性静脉炎[1]。1977 年, Sack 报道 TS 为恶性肿瘤伴动脉血栓形成和非细菌性血栓性心内膜炎(NBTE)患者的慢性弥散性血管内凝血(DIC)[2], 对 TS 的认识已经从意外并发症转变为恶性疾病患者死亡的主要原因。在癌症死亡率之后, 血栓形成事件构成第二大死亡率, 是癌症患者死亡的主要原因[3]。TS 常见于消化道、肺部、泌尿系统或妇科癌症患者[2] [4]。在报道的病例中, 肺癌合并 TS 的患者引起了我们的注意。本研究报道了首例小细胞肺癌合并渐近性 TS 患者, 以及另一例 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)合并 TS 患者。并对近年来观察到的类似案例进行了总结。

2. 病例报告

2017 年, 一名 49 岁女性出现右脚发绀和麻木, 持续了一个多月, 被转介到手足外科。CT 增强扫描示右上肺叶前张不张, 纵隔及右肺门多发肿大淋巴结, 提示恶性肿瘤(图 1)。B 超检查双侧锁骨上肿大淋巴结。然而, 脑磁共振成像(MRI)未见异常。锁骨上肿大淋巴结经皮穿刺活检提示肺腺癌(T1bN3M1c, IVb 期), 外显子 21 L858R 突变诊断阳性。吉非替尼对于 EGFR 突变和不良表现状态(PS)的 NSCLC 患者是安全有效的, 起始剂量为 250 mg/天。同时, 患者接受颈椎放射治疗 3 个月。吉非替尼治疗 3 个月后, 患者突然出现失语、认知功能障碍、左肢体无力。DW-MRI 显示多发梗死灶, 伴有局部分散的异常强化结节, 可能提示脑转移, 诊断为 TS (图 1)。因此, 患者接受低分子肝素(LMWH)治疗, 靶活化部分凝血活素时间(APTT)为 40~60 秒, 持续 8 天。血液测试显示 EGFR 的 T790M 突变的存在, 允许从吉非替尼切换到

奥西替尼。尽管如此，患者只服用了 5 天的奥西替尼就死于 TS。

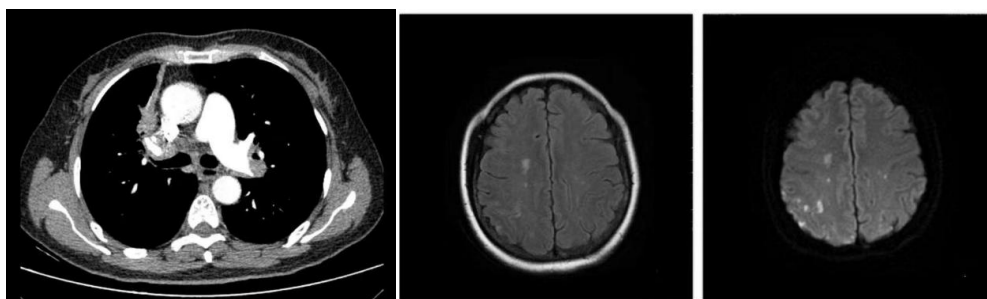


Figure 1. Chest enhanced CT and DW-MRI of the case 1

图 1. 病例 1 患者胸部增强 CT、DW-MRI

2019 年，一名 71 岁的男子因咳嗽一个多月来医院就诊。他的医疗记录显示没有心律失常、凝血功能障碍或中风史。增强 CT 显示左肺氩区不规则结节，肺、肝、左肾上腺、骨多发病灶(图 2)。ECT 也证实了多发性骨转移的存在。MRI 示多发脑转移，DW-MRI 示多发腔隙性梗死(图 2)，诊断为 TS。患者左上肺支气管镜活检病理结果证实小细胞肺癌(T4bN2bM1)的诊断。D-二聚体首次实验室检测为 1.225 $\mu\text{g/ml}$ 。其他血液化学测试结果未显示任何明显异常。2019 年 7 月 17 日至 2019 年 11 月 22 日，患者接受依托泊苷联合卡铂化疗 6 个周期。第 2、4、6 周期化疗后 D-二聚体水平降至正常范围，出现部分缓解(PR)。PR 一直保持到 2020-02。

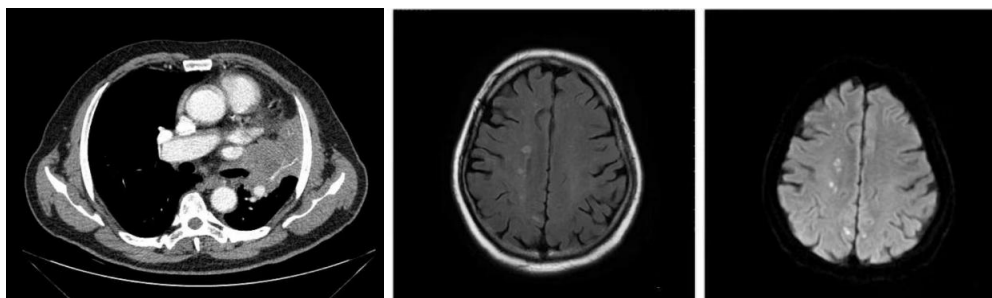


Figure 2. Chest enhanced CT and DW-MRI of the case 2

图 2. 病例 2 患者胸部增强 CT、DW-MRI

我们总结了近年来肺癌患者 TS 相关性脑栓塞的临床特点。表 1 描述了 7 例，包括我们组诊断的 2 例。在这些患者的临床过程中，未发现血栓性心内膜炎、菌血症、弥散性血管内凝血、心律失常或心肌炎等栓塞源。

在第一个和第二个病例中[5] [6]我们怀疑 pembrolizumab，一种抗 PD-1 抗体，部分触发了这两个患者的 TS。年龄相同但性别不同的患者均被诊断为无活性突变的 IV 期肺腺癌，且 PD-L1 肿瘤比例评分均大于 75%，导致开始使用帕博利珠单抗。在第一个病例中，帕博利珠单抗作为一线治疗。C1D14 的后续 MRI 显示无症状多发性脑梗死。诊断为 TS 并开始使用肝素治疗。在 C2D14 时，男性患者出现症状性多发性脑梗死。尽管观察到远处转移灶持续缩小，肿瘤标志物显著下降，表明原发病变得到控制，但与帕博利珠单抗给药和不受控制的脑梗死相关的 D-二聚体水平升高，表明 TS 可能是由 PD-1 阻断治疗引发的。在第二个病例中，卡铂和培美曲塞化疗作为一线治疗开始。同时，与高 D-二聚体水平一致，诊断为无症状静脉血栓栓塞，并开始使用依多沙班(60 mg/天)。然而，原发性恶性疾病进展，帕博利珠单抗开始作为二线治疗。用药 11 天后，患者在依多沙班治疗期间出现脑 ATE，诊断为 TS。

Table 1. Clinical characteristics of TS-related cerebral embolism in patients with lung cancer**表 1.** 肺癌患者 TS 相关性脑栓塞的临床特点

报道	年份	年 龄	性 别	症状	病理 分期 基因检测	转移	TS 发生	原发病治疗 TS 治疗	疗效	脑梗死 时间	结果
Yuko Horio <i>et al.</i> [5]	1 2018	63	男	不详	腺癌 cT1cN3M1c IV B 期 PD-L1 肿瘤比例 评分 ≥ 75%	脑转 移及 多发 远处 转移	C1D14 多发脑 梗死 C2D14 多发脑 梗死	帕博利珠单抗 无分割肝素治疗	发展迅速	NR +	大出血 1 个月后 脑梗死
Takeshi Masuda <i>et al.</i> [6]	2 2019	63	女	运动性 失语症	腺癌 cT2aN3M1b IVa 期 无活性突变, PD-L1 肿瘤比例 评分为 90%	远处 转移	ATE 发生在服 用依多沙班并 给予帕博利珠 单抗(60 mg/ 天)治疗的 11 天后	一线治疗: 卡铂和 培美曲塞 二线治疗: 帕博利 珠单抗 肝素管理	8 个月后 癌症进展	25.5 μg/ml	NR +
Hiroaki Masubuchi <i>et al.</i> [7]	3 2015	47	女	左偏 瘫	腺癌 NR + EGFR 突变阳性	肋骨 和脊 柱	癌症治疗前	Chemotherapy + TKI 1. 吉非替尼 2. CBDCA + PEM 3. 埃罗替尼 非分级肝素 28,800 单位/天	使用厄洛 替尼 1 个 月后胸腔 积液	53.6 μg/ml	22 月后 后因肿 瘤进展 死亡
Yoshikane Nonagase1 <i>et al.</i> [8]	4 2018	53	男	右脑 痛, 认 知障 碍性 失语	腺癌 T1bN3M1c, IVb 期 外显子 19 吉非替 尼治疗后 T790M 突变缺失	肝和 骨	吉非替尼治疗 后 2 天	1. 吉非替尼 2. 奥斯替尼 抗凝治疗, 血栓调 节蛋白(380 U/kg) 静脉注射 UFH 和 华法林	咽胃疾病 进展	NR +	10 月后 死于肿 瘤进展
内部病例	5	49	女	紫绀 和右 足麻 木	腺癌 cT1bN3M1c, IVb 期 外显子 21 L858R 突变。 吉非替尼治疗后 T790M 突变	多发 远处 转移	吉非替尼治疗 后 3 月	1. 吉非替尼 2. 奥斯替尼 经皮肝素	吉非替尼 治疗后脑 转移	3.452 μg/ml	3 月后死 于肿瘤 进展
So Kuwahata <i>et al.</i> [9]	6 2016	70	女	说话 困难	腺癌 cT1bN3M0, IIIB 期 EGFR (-) ALK (+)	无转 移	癌症诊断前 6 月	1. 卡铂 + 长春瑞 滨 + 胸部放疗 2. 阿来替尼, 2.600 mg/day 华法林和肝素持 续滴注	一线治疗 后脑转移 二线治疗 后 2 年内 无肿瘤复 发或 TS	15.0 g/mL	NR +
内部病例	7	71	男	咳嗽	小细胞肺癌 cT4bN2bM1	脑和 骨	肿瘤治疗前	卡铂和依托泊苷 化疗 6 个周期 PR, 然后患者开始使 用帕博利珠单抗	持续 PR 直 到 2020-02	D-二聚 体 1.22 μg/mL	死于 2020-02

NR+ = 未报道, ATE = 动脉血栓栓塞, TKI = 酪氨酸激酶抑制剂, UTH = 依诺肝。

直接口服抗凝剂(DOACs),特别是那些抑制 Xa 因子 16 的抗凝剂,对治疗和预防癌症相关的静脉血栓栓塞是有效的。然而,癌症患者的 ATE 是由凝血功能上调和血小板活化共同诱导的[10] [11]。因此,由于 DOACs 在预防 ATE 方面的无效,在抗凝治疗期间发生了 TS。在这 2 例患者中,帕博利珠单抗给药后立即发生 TS 相关性卒中,说明上述药物是血栓形成的主要原因。组织因子(Tissue factor, TF)是一种重要的促凝因子,不仅在癌细胞中发现,而且在活化的单核细胞/巨噬细胞中也大量表达[12] [13]。阻断 PD-1 可能有助于 T 细胞的激活,导致单核/巨噬细胞中 TF 的合成。因此,越来越多的证据提出了 PD-1 阻断治疗可能导致高凝血病的假设。然而,一些人可能会认为 pembrolizumab 通常对促进凝血没有直接作用。基于这一观点,可能有另一种解释可以解释为什么患者会经历 TS。尽管如此,已知帕博利珠单抗的抗肿瘤作用会导致癌细胞分解,然后将物质释放到血液中,导致暂时的高凝,从而形成血栓[14]。

在病例 3、4 和 5 中,所有患者都患有腺癌,EGFR 突变检测呈阳性,但突变类型不同。突变的类型可能会对患者的结果产生影响[15]。所有患者均接受 TKI 治疗,如吉非替尼。然而,TS 诱发脑卒中发生的时间不同,即病例 4 和病例 5 患者在 TKI 治疗期间被诊断为 TS,而病例 3 患者在治疗开始前出现急性脑梗死。病例 3 治疗前均有脾动脉血栓形成、深静脉血栓形成。

在病例 6 中,尽管接受了充分的抗凝治疗,但患者在被诊断为肺癌前几个月反复发生血栓栓塞事件,包括 2 例静脉血栓栓塞和 3 例脑栓塞。放化疗后肺癌得到改善,血栓形成根据 d-二聚体的正常化水平得到控制。10 个月后,原发性恶性疾病进展,并给予 ALK 抑制剂 alectinib。病灶缩小,治疗后 2 年内无复发。此外,静脉血栓栓塞和脑梗死没有复发。当原发疾病复发时,凝血能力增加,而当肺癌被抑制时,凝血能力改善,提示肿瘤的存在与高凝血能力之间有很强的相关性。有趣的是,尽管持续使用推荐的抗凝药物治疗方案,患者在接受癌症治疗之前经历了三次脑栓塞。幸运的是,在成功治疗了致癌物后,该患者的预后得到了改善。

过去的病史和家族史,以及吸烟,特别不在这些病例之列。

3. 讨论

这是第一篇总结肺癌合并 TS 患者临床特征的报道,此外还报道了首例小细胞肺癌合并渐近性 TS 患者,以及另一例 EGFR 突变阳性的 NSCLC 合并 TS 患者。

TS 最初被认为是癌症患者的移动性浅表性血栓性静脉炎,常见于肺癌(17%)、胰腺癌(10%)、结肠癌(8%)、肾癌(8%)或前列腺癌(7%)患者[10] [16],在这些癌症中,肺癌患者被认为是血栓形成风险最高的。

最近的报道表明,由于与恶性肿瘤相关的高凝状态,TS 诱导卒中,NBTE 是常见的致病因素[17] [18] [19]。7 例患者临床过程中均未发现血栓性心内膜炎、菌血症、心肌炎、DIC、心律失常等栓塞源。

自从癌症和血栓之间的关联被假设以来,许多研究已经讨论了可能的病理生理机制。主要的候选血栓形成途径包括促凝剂和促粘附肿瘤细胞衍生的粘蛋白、半胱氨酸蛋白酶直接激活因子 X 和 TF (凝血的主要生理引发剂)。除了这些途径外,一项研究声称,TS 可能是由循环癌粘蛋白与白细胞 1-选择素和血小板 p-选择素的相互作用触发的,而不需要伴随凝血酶的产生[20]。最近,越来越多的证据表明,从 19 种肿瘤细胞(如外泌体和外泌体)释放的一些 mv (或微粒)具有源自其起源细胞的血栓形成前货物分子。循环系统中的这些实体可能解释了血栓形成事件如何发生在远离原发肿瘤或转移灶的部位[21]。

据报道,与局部肿瘤相比,晚期转移性癌症与血栓形成风险增加有关。特别是,直接侵犯或压迫大血管是癌症相关血栓事件的解剖学危险因素[22]。我们的病例分析也证实了这一点,证实所有 TS 患者都有远处转移。鉴于这些发现,问题出现了,为什么有远处转移的癌症会导致更高的 TS 风险。循环肿瘤细胞(CTC)可能通过表达 TF 而促进凝血,已在转移性癌症患者中检测到[23]。最近的研究表明,CTC 簇可能促进闭塞,减少血流量,并诱导局部凝血酶的产生。然而,一些研究声称血栓形成与 CTC 之间的关联

可能很弱。

在 7 例肺癌相关 TS 患者中, 6 例为腺癌, 1 例为小细胞肺癌。粘液腺癌分泌异常糖基化的粘蛋白和碎片进入血液, TS 常发生在此类癌症患者中[20]。据报道, NBTE 在肺腺癌和鳞状细胞癌患者中的发病率分别为 13%和 8.6%, 而在小细胞癌中则极为罕见[22]。此外, ALK 重排在特殊组织结构和具有粘蛋白产生亚型的实体肿瘤中显著增加[24]。我们的患者(病例 6) ALK 重排也证实了这一发现。因此, 对于 ALK 重排的患者, TS 的机会可能会增加。

对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 和 TS 患者, 目前还没有确定的治疗方法, 这些患者表现出严重的神经系统症状。对于与疾病进展相关的 ECOG PS 较差的患者, 常规的细胞毒性化疗不是常规的, 基于铂的化疗可能增加血栓事件的风险[25]。相比之下, EGFR-TKIs 具有更高的肿瘤反应率和更短的治疗反应时间, 可以安全地给予[26]。因此, 对于病例 4 中 EGFR 突变阳性的 NSCLC 合并 TS 患者, EGFR-TKIs 可能是比化疗更好的选择。在病例 4 和病例 5 中, 两名患者在肿瘤进展后检测出 T790M 突变阳性。Ke 等报道, 中国 EGFR 外显子 19 缺失患者获得性 T790M 突变发生率为 50.4%, 而 L858R 替换患者获得性 T790M 突变发生率为 36.5% ($p = 0.043$) [27]。包括现实世界研究和临床试验在内的一系列研究已经证明, 与 L858R 相比, 19del 对 EGFR-TKIs 的敏感性相对较高[15] [28] [29]。此外, 研究发现 EGFR-TKI 暴露时间越长, 获得性 T790M 突变的发生率可能越高[30] [31]。对于获得性 T790M 突变的患者, 与化疗相比, 奥西替尼显著延长了生存期, 已成为标准的二线治疗[32]。在病例 4 中, EGFR 19del 患者在吉非替尼治疗 7 个月后发现 T790M 突变, 并在开始奥西替尼治疗后存活了 3 个月。病例 5 在使用吉非替尼治疗 3 个月后发现 T790M 突变。然而, 由于严重的神经系统症状, 患者在改用奥西替尼后仅存活了 5 天, 这表明 TS 在晚期癌症患者的治疗中仍然是一个挑战。

TS 相关脑栓塞的治疗包括控制潜在的癌症和给予肝素。癌症相关血栓的初始治疗包括未分离肝素(UFH)、低分子肝素和氟达肝素。其中, 低分子肝素作为 VTE 诊断后 3 个月的标准抗凝治疗是目前国际通行的指南[33]。由于不需要频繁的血液检测监测, 低分子肝素通常比 UFH 更受欢迎。也有研究表明, DOACs 可能为许多(但不是全部)癌症相关静脉血栓栓塞患者提供一种更好的治疗选择。评估患者和癌症相关变量以及患者偏好对于选择抗凝治疗方案至关重要, 从而优化个体患者的风险和收益[34]。然而, 如病例 6 所示, 如果不同时进行抗癌治疗, 单独抗凝治疗可能对癌症相关的血栓栓塞无效。考虑到恶性细胞释放促凝因子, 凝血功能的改善可能是由于肿瘤体积的减小。此外, 当 TS 患者的 D-二聚体水平在适当的抗凝治疗后仍升高时, 医生应考虑癌症复发。然而, 有报道称, 对于 TS 患者, 无论病因如何, 总体预后都很差(中位生存时间 = 4.5 个月) [35]。此外, 有报道称 TS 患者双侧栓塞明显高于心源性或动脉对动脉栓塞, 提示微栓塞是 TS 脑栓塞的重要因素[36]。

总之, 这是第一篇总结肺癌患者 TS 病例临床特征的报告, 也是第一篇报道小细胞肺癌合并渐近性 TS 的病例, 以及另一例 EGFR 突变阳性的 NSCLC 合并 TS 的病例。鉴于免疫检查点抑制剂的使用频率越来越高, 临床医生应该认识到 TS 是一种潜在的危及生命的免疫相关不良事件。我们总结了 EGFR 突变阳性 NSCLC 和 TS 患者的一种可能的治疗选择: 吉非替尼加奥西替尼可能有效。然而, 减缓或阻止奥西替尼治疗后疾病进展的解决方案仍需进一步研究。此外, 伴有严重神经系统症状的 TS 患者可能无法从随后的奥西替尼治疗中完全获益。对于确诊为小细胞肺癌的患者, 也应考虑 TS 的可能性, 必要时应采取抗凝措施。

参考文献

- [1] Trousseau, A. (1865) Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau, A., Seydewitz, M. and Michel P., Eds., *Clinique Médicale de L'hôtel-dieu de Paris*, J.-B. Baillière et fils, Paris, 654-712.

- [2] Sack, G.H., Levin, J. and Bell, W.R. (1977) Trousseau's Syndrome and Other Manifestations of Chronic Disseminated Coagulopathy in Patients with Neoplasms. *Medicine*, **56**, 1-37. <https://doi.org/10.1097/00005792-197756010-00001>
- [3] Khorana, A.A. (2010) Venous Thromboembolism and Prognosis in Cancer. *Thrombosis Research*, **125**, 490-493. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.12.023>
- [4] Ishikawa, M., Nakayama, K., Ishibashi, T., Sato, E., Nakamura, K., Katagiri, H., *et al.* (2016) Case Series of Cerebral Infarction with Trousseau's Syndrome Associated with Malignant Gynecological Tumors. *Molecular and Clinical Oncology*, **5**, 138-142. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.888>
- [5] Horio, Y., Takamatsu, K., Tamanoi, D., Sato, R., Saruwatari, K., Ikeda, T., *et al.* (2018) Trousseau's Syndrome Triggered by an Immune Checkpoint Blockade in a Non-Small Cell Lung Cancer Patient. *European Journal of Immunology*, **48**, 1764-1767. <https://doi.org/10.1002/eji.201847645>
- [6] Nakao, S., Masuda, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Horimasu, Y., Miyamoto, S., *et al.* (2019) Cerebral Embolism during Edoxaban Administration for Venous Thromboembolism in a Patient with Lung Adenocarcinoma. *Medicine*, **98**, e14821. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014821>
- [7] Masubuchi, H., Maeno, T., Uchida, M., Kono, S., Suzuki, M., Takemura, M., *et al.* (2015) A Case of Trousseau Syndrome Caused by Pulmonary Adenocarcinoma That Was Controlled for One Year and 10 Months with Thrombosis Treatment Using an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and Chemotherapy. *Respiratory Medicine Case Reports*, **15**, 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.05.001>
- [8] Nonagase, Y., Takeda, M., Tanaka, K., Hayashi, H., Iwasa, T. and Nakagawa, K. (2018) Treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Complicated by Trousseau Syndrome with Gefitinib Followed by Osimertinib: A Case Report. *Oncotarget*, **9**, 29532-29535. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25687>
- [9] Kuwahata, S., Takenaka, T., Yasuda, S., Sakoda, T., Taniyama, H., Nagata, Y., *et al.* (2017) A Case of Anticoagulant Treatment-Resistant Trousseau Syndrome Controlled by Treatment of the Underlying Lung Adenocarcinoma: Utility of Monitoring D-Dimer Levels. *Journal of Cardiology Cases*, **15**, 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2016.10.010>
- [10] Varki, A. (2007) Trousseau's Syndrome: Multiple Definitions and Multiple Mechanisms. *Blood*, **110**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>
- [11] Gon, Y., Sakaguchi, M., Takasugi, J. and Mochizuki, H. (2017) Ischemic Stroke in Cancer Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism. *Thrombosis Research*, **154**, 16-18. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.03.026>
- [12] Grover, S.P. and Mackman, N. (2020) Tissue Factor in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Atherosclerosis*, **307**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003>
- [13] Jiang, P., Xue, D., Zhang, Y., Ye, L., Liu, Y., Makale, M., *et al.* (2014) The Extrinsic Coagulation Cascade and Tissue Factor Pathway Inhibitor in Macrophages: A Potential Therapeutic Opportunity for Atherosclerotic Thrombosis. *Thrombosis Research*, **133**, 657-666. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.01.012>
- [14] Kunimasa, K., Nishino, K., Kimura, M., Inoue, T., Tamiya, M., Kumagai, T., *et al.* (2018) Pembrolizumab-Induced Acute Thrombosis. *Medicine*, **97**, e10772. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010772>
- [15] Buonerba, C., Iaccarino, S., Dolce, P., Pagliuca, M., Izzo, M., Scafuri, L., *et al.* (2019) Predictors of Outcomes in Patients with EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, **11**, Article 1259. <https://doi.org/10.3390/cancers11091259>
- [16] Sørensen, H.T., Mellemkjær, L., Olsen, J.H. and Baron, J.A. (2000) Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, **343**, 1846-1850. <https://doi.org/10.1056/nejm200012213432504>
- [17] El-Shami, K., Griffiths, E. and Streiff, M. (2007) Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *The Oncologist*, **12**, 518-523. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
- [18] Nishino, W., Tajima, Y., Inoue, T., Hayasaka, M., Katsu, B., Ebihara, K., *et al.* (2017) Severe Vasospasm of the Middle Cerebral Artery after Mechanical Thrombectomy Due to Infective Endocarditis: An Autopsy Case. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, e186-e188. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.002>
- [19] Ladizinski, B. and Federman, D.G. (2012) Trousseau Syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, **185**, 1063. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121344>
- [20] Wahrenbrock, M., Borsig, L., Le, D., Varki, N. and Varki, A. (2003) Selectin-Mucin Interactions as a Probable Molecular Explanation for the Association of Trousseau Syndrome with Mucinous Adenocarcinomas. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 853-862. <https://doi.org/10.1172/jci200318882>
- [21] Key, N.S. (2015) New Players in Trousseau Syndrome. *Blood*, **126**, 1270-1272. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-657932>
- [22] Ikushima, S., Ono, R., Fukuda, K., Sakayori, M., Awano, N. and Kondo, K. (2015) Trousseau's Syndrome: Can-

- cer-Associated Thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 204-208. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165>
- [23] Phillips, K.G., Lee, A.M., Tormoen, G.W., Rigg, R.A., Kolatkar, A., Luttgen, M., *et al.* (2015) The Thrombotic Potential of Circulating Tumor Microemboli: Computational Modeling of Circulating Tumor Cell-Induced Coagulation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **308**, C229-C236. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2014>
- [24] Qu, Y., Che, N., Zhao, D., Zhang, C., Su, D., Zhou, L., *et al.* (2015) The Clinicopathological Significance of ALK Rearrangements and KRAS and EGFR Mutations in Primary Pulmonary Mucinous Adenocarcinoma. *Tumor Biology*, **36**, 6417-6424. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3331-4>
- [25] Kim, E.S., Baran, A.M., Mondo, E.L., Rodgers, T.D., Nielsen, G.C., Dougherty, D.W., *et al.* (2017) Risk of Thromboembolism in Cisplatin versus Carboplatin-Treated Patients with Lung Cancer. *PLOS ONE*, **12**, e0189410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189410>
- [26] Takeda, M., Okamoto, I. and Nakagawa, K. (2014) Survival Outcome Assessed According to Tumor Response and Shrinkage Pattern in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 200-204. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000053>
- [27] Ke, E., Zhou, Q., Zhang, Q., Su, J., Chen, Z., Zhang, X., *et al.* (2017) A Higher Proportion of the EGFR T790M Mutation May Contribute to the Better Survival of Patients with Exon 19 Deletions Compared with Those with L858R. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 1368-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.05.018>
- [28] Zhou, J. and Ben, S. (2017) Comparison of Therapeutic Effects of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors on 19Del and L858R Mutations in Advanced Lung Adenocarcinoma and Effect on Cellular Immune Function. *Thoracic Cancer*, **9**, 228-233. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12568>
- [29] Zhang, Y., Ma, Y., Li, Y., Shen, X., Yu, Y., Pan, Y., *et al.* (2017) Are Exon 19 Deletions and L858R Different in Early Stage Lung Adenocarcinoma? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **144**, 165-171. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2526-z>
- [30] Oya, Y., Yoshida, T., Kuroda, H., Shimizu, J., Horio, Y., Sakao, Y., *et al.* (2017) Association between EGFR T790M Status and Progression Patterns during Initial EGFR-TKI Treatment in Patients Harboring EGFR Mutation. *Clinical Lung Cancer*, **18**, 698-705.E2. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.004>
- [31] Kawamura, T., Kenmotsu, H., Omori, S., Nakashima, K., Wakuda, K., Ono, A., *et al.* (2018) Clinical Factors Predicting Detection of T790M Mutation in Rebiopsy for EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e247-e252. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.07.002>
- [32] Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E.F., Faivre-Finn, C., *et al.* (2018) Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **29**, iv192-iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>
- [33] Streiff, M.B., Holmstrom, B., Angelini, D., Ashrani, A., Bockenstedt, P.L., Chesney, C., *et al.* (2018) NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 1289-1303. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0084>
- [34] O'Connell, C., Escalante, C.P., Goldhaber, S.Z., McBane, R., Connors, J.M. and Raskob, G.E. (2020) Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *The Oncologist*, **26**, e8-e16. <https://doi.org/10.1002/onco.13584>
- [35] Cestari, D.M., Weine, D.M., Panageas, K.S., Segal, A.Z. and DeAngelis, L.M. (2004) Stroke in Patients with Cancer. *Neurology*, **62**, 2025-2030. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b>
- [36] Umemura, T., Yamamoto, J., Akiba, D. and Nishizawa, S. (2017) Bilateral Cerebral Embolism as a Characteristic Feature of Patients with Trousseau Syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*, **42**, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.014>