

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.044

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.044>

## 奥希替尼治疗 EGFR T790M 阳性晚期肺腺癌患者 出现重度血小板减少 1 例

高志强, 马美丽, 顾爱琴, 施春雷

(上海市胸科医院/上海交通大学附属胸科医院呼吸内科, 上海 200030)

**[摘要]** 报告1例晚期肺腺癌合并骨转移病例, 经多线治疗后, 血癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)进行性增高, 服用一代表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)易瑞沙(Iressa)约1年出现耐药, 血液检测(易瑞沙治疗>16个月)及二次组织活检(易瑞沙治疗>22个月)均证实存在T790M突变。2018年7月首次口服三代EGFR-TKI奥希替尼80 mg, 1次/d, 约20 d, 血小板即出现明显降低, 停药后血小板有所恢复, 继续应用奥希替尼80 mg, 1次/d, 再次出现血小板减少, 期间血CEA有下降且病灶稳定, 提示奥希替尼治疗有效, 但出现血小板降低无法耐受。至2018年11月停用奥希替尼。至2019年3月病情明显进展, 临床诊断“脑膜转移”后, 再次应用奥希替尼80 mg, 1次/d, 仅3 d, 血小板由 $97 \times 10^9/L$ 降至 $37 \times 10^9/L$ , 停用奥希替尼血小板回升至 $68 \times 10^9/L$ , 2019年4月4日考虑奥希替尼减量至40 mg, 1次/d口服, 但2019年4月8日复测血小板仅为 $21 \times 10^9/L$ , 再次停用奥希替尼口服。回顾本病例, 如果能够在肿瘤负荷相对较小(易瑞沙治疗约1年)时, 及时转换为奥希替尼治疗, 预计患者能够取得相对更好的结局; 提示真实世界中治疗方案的制订受到多种因素的影响, 及时进行二次活检了解患者的基因状态也越来越重要。

**[关键词]** 奥希替尼; 肺腺癌; 重度血小板减少; EGFR T790M突变

## Severe thrombocytopenia induced by treatment of osimertinib in a patient with advanced lung adenocarcinoma with EGFR T790M mutation

GAO Zhiqiang, MA Meili, GU Aiqin, SHI Chunlei

(Department of Respiratory Medicine, Shanghai Chest Hospital/Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

**Abstract** We report a case of lung adenocarcinoma with bone metastasis. After multiple line treatments, the blood carcinoembryonic antigen (CEA) increased gradually. The first-generation EGFR-TKI showed resistance in about one year. EGFR T790M mutation was confirmed by Blood test (after 16+ months of Iressa treatment) and second

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-23

通信作者 (Corresponding author): 施春雷, Email: s\_chunlei@126.com

基金项目 (Foundation item): 上海市胸科医院基础研究培育项目 (2019YNJCM14)。This work was supported by the Basic Research Cultivation Project of Shanghai Chest Hospital (2019YNJCM14), China.

tissue biopsy (after 22+ months of Iressa treatment). In July 2018, after the first use of Osimertinib (80 mg, 1 time/d), platelet decreased significantly, platelet recovered after withdrawal of Osimertinib, thrombocytopenia continued to occur again after Osimertinib treatment. During this period, blood CEA decreased and the lesion was stable, suggesting that Osimertinib treatment was effective, but platelet reduction could not be tolerated until 2018. Osimertinib was discontinued in November 2018. By March 2019, the patient's condition had progressed significantly and the clinical diagnosis was "meningeal metastasis", the platelet count dropped from  $97 \times 10^9/L$  to  $37 \times 10^9/L$  only three days after the application of osimertinib (80 mg, 1 time/d). The platelet count increased to  $68 \times 10^9/L$  after the discontinuation of Osimertinib. The reduction of osimertinib to 40 mg (1 time/d) was considered in April 4, 2019, but the platelet count was only  $21 \times 10^9/L$  in April 8, 2019, and the oral dose of osimertinib was discontinued again. Looking back at this case, if we can switch to osimertinib treatment in time when the tumor load is relatively small (about 1 year of Iressa treatment), we can expect better outcomes. This also reflects that the formulation of treatment plan in the real world is affected by many factors, and it is more and more important to conduct a timely second biopsy to understand the genetic status of patients.

**Keywords** osimertinib; lung adenocarcinoma; severe thrombocytopenia; EGFR T790M mutation

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌总数的80%~85%<sup>[1]</sup>, 东亚NSCLC患者突变类型中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率最高, 达40%~55%。吉非替尼、厄洛替尼等EGFR-TKI对治疗EGFR突变晚期NSCLC取得了令人瞩目的疗效。随后发现EGFR-TKI在治疗NSCLC时原发或继发性耐药, 是治疗晚期NSCLC面临的新挑战。

奥希替尼是一种第三代EGFR-TKI, 选择性作用于EGFR敏感突变和继发性T790M耐药突变的NSCLC患者<sup>[2]</sup>。在安全性方面, AURA3研究<sup>[3]</sup>及FLAURA研究<sup>[4]</sup>等显示奥希替尼的耐受性良好, 主要3级及以上不良反应包括皮疹/痤疮(1%)、腹泻(2%)和甲沟炎(1%), 并未发现血小板减少的不良事件的报道。

上海市胸科医院收治的病例为晚期肺腺癌合并骨转移, 多线治疗后, 血CEA进行性增高, 一代EGFR-TKI易瑞沙应用约1年出现耐药, 血液检查(易瑞沙治疗>16个月)及二次组织活检(易瑞沙治疗>22个月)均证实存在T790M突变, 应用奥希替尼治疗有效, 但出现血小板降低等不良反应无法耐受奥希替尼进一步治疗。

## 1 临床资料

患者, 女, 57岁, 因“腰痛不适, 发现左肺占位”于2016年11月2日入院。2016年10月29日当地医院正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)示: 左肺上叶尖后段

结节, 氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, FDG)摄取增高, 平均标准摄取值(standard uptake value, SUV)=5.3, 最大SUV=8.3, 考虑为周围型肺癌; L1, L2及L3椎体及附件、左侧肋骨及骶骨骨质破坏, 内见软组织密度影, FDG摄取增高, 平均SUV=6.1, 最大SUV=9.7, 考虑为多发骨转移; 纵隔小淋巴结。2016年11月2日血肿瘤标志物(tumor marker, TM)检测示: 癌胚抗原291.02 ng/mL(升高), 细胞角蛋白19片段3.67 ng/mL, 鳞状细胞癌抗原0.60 ng/mL, 神经元特异烯醇化酶25.01 ng/mL(升高), 糖类抗原125 69.16 U/mL(升高)。

### 1.1 病理诊断及一线治疗

2016年11月2日行电子计算机X线断层扫描技术(computed tomography, CT)定位肺穿刺检查(图1, 2), 2016年11月7日肺穿刺细胞病理: 找到恶性肿瘤细胞, 倾向腺型癌细胞。

结合病情及家属意见, 于2016年11月9日予天晴依泰骨治疗, 于2016年11月10日予培美曲塞+顺铂(AP)方案化疗(培美曲塞0.8 g+顺铂120 mg); 1个月后复查胸部CT示: 左肺上叶病灶未见明显缩小; 2016年12月12日基因检测示EGFR基因21外显子见L858R突变。

综合各项检查结果目前诊断为: 支气管肺癌, 原发性, 周围型, 左上肺, 腺型, EGFR突变(21 L858R), C-T2aN2M1(骨), IV期, PS 1分, 2016年12月13日起给予EGFR-TKI易瑞沙250 mg每天1次口服治疗。



图1 CT肺穿刺(肺窗)

Figure 1 CT lung puncture (lung window)

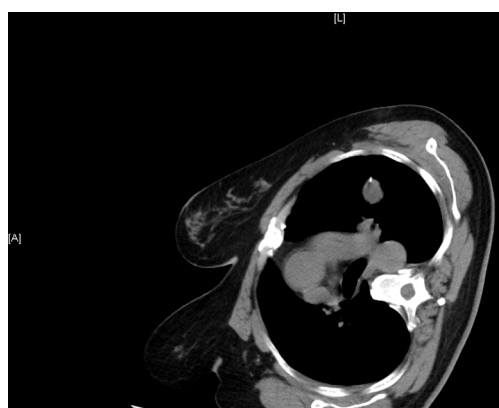


图2 CT肺穿刺(纵隔窗)

Figure 2 CT lung puncture (mediastinal window)

## 1.2 随访及病情进展后的治疗

患者坚持随访胸部CT及血TM等, 期间患者多次血TM示CEA进行性增高, 2017年9月14日胸部平扫CT示: 左肺上叶见类圆形结节状影, 约1.9 cm×1.8 cm, 较(2017年5月18日)稍增大, 边缘不光整, 见毛刺, 邻近胸膜见牵拉, 两肺见散在多发小结节灶, 较前部分稍大, 两肺门影未见明显增大, 纵隔内未见明显肿大淋巴结影, 附见部分胸椎、肋骨内见高密度灶。

2017年11月24日胸部平扫CT示: 左肺上叶见类圆形结节状影, 约2.1 cm×1.6 cm, 较前片相仿, 边缘不光整, 见毛刺, 邻近胸膜见牵拉, 两肺见散在多发小结节灶, 较前部分稍大, 两肺门影未见明显增大, 纵隔内未见明显肿大淋巴结影, 附见: 部分胸椎、肋骨内见高密度灶。2017年11月14日头颅MRI示: 两侧基底节区多发陈旧性梗死灶, 两侧额叶, 顶叶多发陈旧性缺血灶, 老年脑, 副鼻窦炎。2017年12月12日骨扫描示: 全身骨骼显影清

晰, 颅骨、左侧第5, 6后肋, 右侧第7, 8前肋、左侧第6, 7前肋、胸椎8~10、腰椎2~5, 骶骨及两侧髂骨见多处大小不一的局限性异常放射性浓聚影, 考虑多发性转移性骨病变, 建议随访复查。对照2016年10月29日PET示骨转移病灶较前增多。

结合各项检查结果, 考虑患者病情进展, 存在EGFR-TKI耐药可能, 目前诊断为: 支气管肺癌, 原发性, 周围型, 左上肺, 腺型, EGFR突变(21 L858R), C-T2aN2M1b(多发骨、双肺), IVb期, PS 1分, 建议行左肺病灶二次活检明确基因状态, 家属商量后拒绝行二次活检, 讨论后决定予AP化疗+抗血管生成治疗(安维汀)。

2017年12月20日予AP方案化疗: 培美曲塞(力比泰)1 g + 顺铂110 mg + 安维汀400 mg。2018年1月23日予AP方案化疗: 培美曲塞(力比泰)1 g + 顺铂110 mg + 安维汀400 mg。化疗后出现血小板降低, 2018年4月12日予AP方案减量化疗: 培美曲塞(力比泰)1 g + 顺铂100 mg + 安维汀400 mg。化疗后血CEA有所下降(图3)。

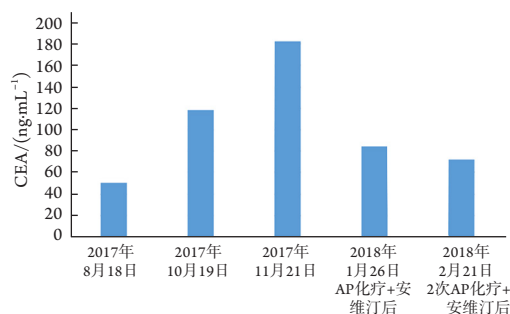


图3 化疗前后血CEA的变化

Figure 3 Changes of blood CEA before and after chemotherapy

2018年2月24日胸部平扫CT示: 左肺上叶见类圆形结节状影, 较前片大致相仿, 边缘不光整, 见毛刺, 邻近胸膜见牵拉, 两肺见散在多发小结节灶, 较前部分稍大, 两肺门影未见明显增大, 纵隔内未见明显肿大淋巴结影, 附见: 部分胸椎、肋骨内见高密度灶。

## 1.3 耐药后奥希替尼治疗及二次活检病理

2018年4月18日上海迪安医学检验所示: 液滴式数字PCR法在所提供的外周血样本中检测到EGFR基因Exon20 T790M突变(EGFR T790M突变比率0.81%), 建议使用第三代EGFR-TKI药物奥希

替尼。家属商量后暂继续易瑞沙+安维汀, 2018年4月20日血小板 $76 \times 10^9/L$ , 2018年5月4日血CEA 82.36 ng/mL, 2018年5月4日当地医院予安维汀 400 mg 静滴治疗。2018年5月17日血小板 $39 \times 10^9/L$ ; 2018年6月8日血小板 $42 \times 10^9/L$ , CEA 186.8 ng/mL; 2018年7月10日血小板 $69 \times 10^9/L$ , CEA 341.27 ng/mL。

2018年7月16日予奥希替尼80 mg 每天1次口服。但应用奥希替尼后出现血小板减少(图4), 2018年8月7日血小板 $68 \times 10^9/L$ , CEA 370.22 ng/mL, 且出现皮肤干燥, 脚沟炎, 肢体乏力, 头痛, 停用奥希替尼8 d; 2018年8月17日血小板 $101 \times 10^9/L$ , CEA 478.07 ng/mL; 继续奥希替尼80 mg 每天1次口服, 2018年9月4日CEA 482.11 ng/mL。2018年9月3日胸部平扫CT示: 左肺上叶见类圆形结节状影, 较前片相仿, 边缘不光整, 见毛刺, 邻近胸膜见牵拉, 两肺见散在多发小结节灶, 较前部分稍大, 两肺门影未见明显增大, 纵隔内未见明显肿大淋巴结影, 心包腔积液, 附见: 部分胸椎、肋骨内见高密度灶。

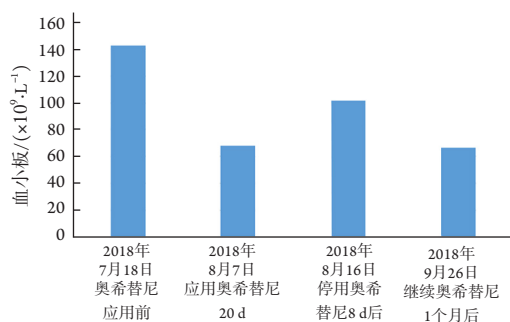


图4 应用奥希替尼后血小板减少(2018年7—9月)

Figure 4 Thrombocytopenia after application of Osimertinib (between July and September, 2018)

患者及家属商量后同意行二次活检, 2018年11月1日收住入院, 2018年11月1日胸部CT平扫示: 左肺上叶实性结节, 大小约22 mm, 边缘毛刺, 两肺弥漫微小实性结节影, 考虑肺癌伴肺内转移可能大; 两肺慢性炎症; 两侧胸腹局部增厚, 请随访; 心包积液。胸椎椎体及肋骨局部结节状异常密度影(图5, 6)。2018年11月7日行CT定位下肺穿刺(图7, 8)。肺穿刺病理示找到恶性肿瘤细胞, 腺癌可能, 建议活检明确。

2018年11月20日分子病理示: EGFR 21号外显子p.L858R错义突变NM\_05228.3c.2573T>Gp.Leu858Arg丰度: 47.32%; EGFR20号外显

子p.T790M错义突变NM\_05228.3c.2369C>Tp.Thr790Met丰度: 2.74%; ALK 3号外显子p.W288L错义突变NM\_004304.4 c.863G>Tp.Trp288Leu丰度: 41.58%。分子病理: ALK基因检测结果阴性, 未见ALK融合基因。分子病理: K-ras基因12号密码子未见突变。分子病理: B-raf基因600号密码子未见突变。分子病理: ROS1基因检测结果阴性, 未见ROS1融合基因。



图5 胸部CT(肺窗)

Figure 5 CT lung puncture (lung window)



图6 胸部CT(纵隔窗)

Figure 6 CT lung puncture (mediastinal window)

#### 1.4 停用奥希替尼的后续治疗

患者家属对应用奥希替尼后的血小板减少存在较大顾虑, 结合病情及家属意见2018年11月23日改用克唑替尼, 2018年11月28日血小板 $113 \times 10^9/L$ , 后出现纳差, 视觉模糊, 便秘, 右半边手脚麻木; 2018年12月18日血小板 $145 \times 10^9/L$ , CEA 771.5 ng/mL; 2018年12月26日本院血CEA >500 ng/mL, 结合病情停用克唑替尼, 2018年12月27日AP化疗(力比泰0.8 g+顺铂110 mg)。2019年1月4日血小板 $68 \times 10^9/L$ , 2019年1月28日本院血CEA 192.11 ng/mL, 2019年1月29日多帕菲120 mg 化疗。



图7 CT肺穿刺(肺窗)

Figure 7 CT lung puncture (lung window)



图8 CT肺穿刺(纵隔窗)

Figure 8 CT lung puncture (mediastinal window)

2019年2月初, 右手右脚麻木明显, 易摔跤, 2019年2月14日突发癫痫, 口吐白沫, 当地医院予丙戊酸钠0.5 g 2次/d, 纳差, 视觉模糊, 便秘, 右半边手脚麻木。2019年2月14日头颅MRI示: 脑内多发缺血灶, 左侧丘脑软化灶伴邻近矿质沉积可能, 轻度老年脑, 经积极对症治疗后仍有右侧肢体麻木, 行动不便。2019年2月18日血小板 $129 \times 10^9/L$ , 2019年2月25日血CEA 176.3 ng/mL。2019年3月8日当地医院头颅磁共振成像示: 两侧基底节区陈旧性小梗死, 两侧额叶皮层下及侧脑室周围陈旧性缺血灶, 左侧小脑软化灶可能, 左侧顶部蛛网膜囊肿, 老年脑, 轻度脑积水改变。

### 1.5 临床诊断“脑膜转移”后的奥希替尼治疗

复旦大学附属华山医院神经内科会诊后考虑临床诊断为“脑膜转移可能”, 建议: 1) 行腰穿送检脑脊液明确病理诊断; 2) 自免脑检测; 3) 副肿瘤综合征抗体谱检测。

结合病情2019年3月11日予奥希替尼80 mg每天1次口服+丙种球蛋白+激素, 患者神志恢复清醒, 但血小板由 $97 \times 10^9/L$ 降至 $37 \times 10^9/L$ (图9), 考

虑患者血小板过低故未行腰穿。停用奥希替尼4天后再次出现昏睡, 浅昏迷, 2019年3月19南京金域医学检验所示: 副瘤综合征检测均阴性。期间继续对症支持治疗及特比奥升高血小板治疗, 血小板有所回升至 $68 \times 10^9/L$ 。

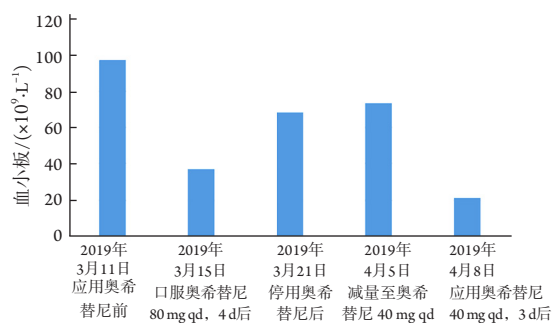


图9 应用奥希替尼后血小板减少(2019年3—4月)

Figure 9 Thrombocytopenia after application of osimertinib (between March and April, 2019)

2019年4月4日考虑奥希替尼减量至40 mg每天1次口服, 应用奥希替尼3天后, 对光反射恢复, 左手可反应, 但2019年4月8日复测血小板仅为 $21 \times 10^9/L$ , 再次停用奥希替尼口服, 继续对症支持治疗, 至2019年4月22日病情加重予气管插管, 至2019年5月4日心跳呼吸停止并宣告临床死亡。

## 2 讨论

奥希替尼是不可逆的第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂, 可同时抑制EGFR敏感突变和EGFR T790M耐药突变, 与第一代和第二代EGFR-TKIs相比, 其穿透血脑屏障的能力更强, 对合并中枢神经系统转移的患者具有很好的疗效。随着奥希替尼在NSCLC靶向治疗中的地位不断提升, 不仅打破了晚期NSCLC患者对一/二代EGFR-TKIs治疗耐药后无药可用的瓶颈, 也提高了EGFR阳性晚期NSCLC患者的临床一线治疗的获益门槛。

AURA3研究<sup>[3]</sup>是比较奥希替尼与培美曲塞联合铂类化疗在EGFR T790M阳性晚期NSCLC患者中一线治疗的疗效与安全性的国际、多中心、开放、III期、随机对照临床试验。结果毫无悬念地奥希替尼完胜化疗, 且安全性显著优于化疗。奥希替尼组最常见的不良事件包括腹泻(41%)、皮疹(34%)、皮肤干燥(23%)以及甲沟炎(22%)。奥希替尼组间质性肺炎(4% vs 1%)和QT间期延长的发生

率(4% vs 1%)均高于联合化疗组。

2019年8月30日国家药品监督管理局批准奥希替尼一线治疗EGFR突变晚期NSCLC主要基于III期FLAURA研究<sup>[4]</sup>的数据, 数据显示: 与EGFR-TKI标准一线疗法相比, 奥希替尼80 mg作为一线用药在无进展生存期方面展现出显著优势(18.9个月 vs 10.2个月), 并且在有或无中枢神经系统转移的患者中均显示出了PFS优势。亚洲队列数据(包括中国患者)与全球数据基本一致。更重要的是, 中期分析的总生存期数据令人鼓舞, 奥希替尼相对于标准EGFR-TKI组可降低37%的死亡风险。安全性方面, FLAURA研究的数据与之前临床试验的结果一致: 奥希替尼作为一线疗法总体耐受性良好, 主要3级及以上不良反应包括皮疹/痤疮(1%)、腹泻(2%)和甲沟炎(1%)。在AURA3研究以及FLAURA研究中并未发现血小板减少的不良事件的报告。

但在本病例中, 在患者病情进展且血液检测出现EGFR T790M突变后, 患者应用奥希替尼后出现血小板减少, 分析血小板降低的原因如下: 1)与奥希替尼的不良事件密切相关; 2018年7月首次应用奥希替尼80 mg每天1次, 约20 d后血小板即出现明显降低, 停药后血小板有所恢复, 继续奥希替尼80 mg每天1次再次出现血小板减少, 至2018年11月停用奥希替尼; 至2019年3月临床出现“脑膜转移”后, 再次应用奥希替尼80 mg每天1次后仅3 d, 血小板由 $97 \times 10^9/L$ 降至 $37 \times 10^9/L$ , 停用奥希替尼并予特比奥(TPO)升高血小板治疗, 血小板有所回升至 $68 \times 10^9/L$ , 2019年4月4日考虑奥希替尼减量至40 mg, 每天1次口服, 应用奥希替尼3 d后, 对光反射恢复, 左手可反应, 但2019年4月8日复测血小板仅为 $21 \times 10^9/L$ , 再次停用奥希替尼口服。2)与晚期肺癌进展后肿瘤符合增加以及多发骨转移有关; 患者确诊肺癌时当地医院PET/CT即示“L1, L2及L3椎体及附件、左侧髂骨及骶骨骨质破坏, 考虑为多发骨转移”, 口服易瑞沙1年左右出现疾病进展, 血癌胚抗原进行性增高, 提示肿瘤负荷明显增加, 骨扫描亦示“颅骨、左侧第5, 6后肋, 右侧第7, 8前肋、左侧第6, 7前肋、T<sub>8-10</sub>, L<sub>2-5</sub>, 骶骨及两侧髂骨见多处大小不一的局限性异常放射性浓聚影, 考虑多发性转移性骨病变”, 对照2016年10月29日PET/CT示骨转移病灶较前增多。予AP化疗+抗血管生成治疗后也出现血小板明显减少(2018年4月20日血小板 $76 \times 10^9/L$ , 2018年5月17日血小板 $39 \times 10^9/L$ ;

2018年6月8日血小板 $42 \times 10^9/L$ , 2018年7月10日血小板 $69 \times 10^9/L$ )。

从该病例中得到的教训如下: 1)本病例为晚期肺腺癌合并骨转移, 多线治疗后, 血CEA进行性增高, 一代EGFR-TKI易瑞沙应用约1年出现耐药, 血检(易瑞沙治疗16个月+)及二次组织活检(易瑞沙治疗22个月+)均证实存在T790M突变, 应用奥希替尼治疗有效, 但出现血小板降低等不良反应无法耐受奥希替尼进一步治疗。回顾此病例, 如果能够在肿瘤负荷相对较小(易瑞沙治疗约1年)时, 及时转换为奥希替尼治疗, 预计患者能够取得相对更好的结局; 这也体现出真实世界中治疗方案的制订受到多种因素的影响, 因此及时进行二次活检了解患者的基因状态也越来越重要。2)其他三代EGFR TKI药物的毒副反应(特别是血小板减少)如何? 中国首个第三代EGFR-TKI艾维替尼亮相2019 ASCO年会, 并展示了其治疗中国EGFR-T790M突变阳性的NSCLC患者的临床研究结果。艾维替尼推荐剂量(300 mg, 2次/d口服)治疗的200多例受试者中, 90%靶病灶明确缩小, 客观肿瘤缓解率为52.2%, 疾病控制率为88.0%, Kaplan-Meier估计中位疾病缓解持续时间为7.64个月。安全性数据显示, 艾维替尼治疗受试者报告的不良事件主要为1级或2级, 没有出现药物相关的5级不良事件, 主要不良事件和已批准上市的EGFR-TKI类似。这一临床研究结果表明, 受试者接受艾维替尼治疗的疗效明确, 安全性且耐受性良好。

在2019年8月, 奥美替尼在第20届世界肺癌大会上的口头报告“The Third Generation EGFR Inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in Advanced NSCLC Patients with Resistance to First Generation EGFR-TKI”的摘要披露了二期数据, 就是以此数据提交了奥美替尼二期有条件上市申请, 数据显示: 242例患者中, 有160例患者经独立评审委员会评估确认为部分缓解, 客观缓解率为66.1%, 疾病控制率为93.4%。安全性分析显示不良反应可控, 最常见的不良事件( $\geq 10\%$ )是血肌酸激酶升高(17.6%)、天冬氨酸氨基转移酶升高(11.9%)、瘙痒(11.5%)、皮疹(11.5%)和丙氨酸氨基转移酶升高(10.7%)。

上述研究提示其他的三代EGFR TKI药物对于血小板的影响可能很小, 提示艾维替尼或奥美替尼等药物可以为类似患者的后续治疗提供了新的参考和选择。

## 参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
2. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 4(9): 1046-1061.
3. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

本文引用：高志强, 马美丽, 顾爱琴, 施春雷. 奥希替尼治疗EGFR T790M阳性晚期肺癌患者出现重度血小板减少1例[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2902-2908. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.044

**Cite this article as:** GAO Zhiqiang, MA Meili, GU Ai Qin, SHI Chunlei. Severe thrombocytopenia induced by treatment of osimertinib in a patient with advanced lung adenocarcinoma with EGFR T790M mutation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(12): 2902-2908. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.044