

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.006>

## 吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类耐药的 转移性乳腺癌的回顾性分析

陈妮娜<sup>1</sup>, 高桂华<sup>1</sup>, 王婧<sup>2</sup>

(1. 北京市怀柔医院肿瘤科, 北京101400; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050)

**[摘要]** **目的:** 探讨卡培他滨联合吉西他滨治疗经蒽环类和紫杉类治疗失败的转移性乳腺癌的安全性和有效性。**方法:** 回顾性分析2013年4月至2018年3月在北京怀柔医院治疗的47例经蒽环类和紫杉类治疗失败的转移性乳腺癌患者, 采用吉西他滨联合卡培他滨进行治疗, 卡培他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>, 每日2次口服, 第1~14天; 吉西他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注, 第1, 8, 21天为1个周期, 每2个周期进行评估。6个周期化疗后稳定者可卡培他滨维持治疗。**结果:** 47例患者共接受204个化疗周期。短期疗效分析显示: 1例(2.1%)患者获得完全缓解(complete response, CR), 16例(34%)患者获得部分缓解(partial response, PR), 13例(27.7%)患者获得疾病稳定(stable disease, SD)。中位至疾病进展时间(median time to progress, mTTP)为4.2(95%CI: 1.4~6.3)个月, 中位总生存时间(median overall survival, mOS)为11.5(95%CI: 9.6~14.2)个月。3~4级不良反应为嗜中性粒细胞减少( $n=7$ , 14.9%), 血小板减少( $n=7$ , 14.9%), 贫血( $n=3$ , 6.4%), 手足综合征( $n=7$ , 14.9%), 乏力( $n=5$ , 10.6%), 肝功能损伤( $n=2$ , 4.3%), 肾功能损伤( $n=2$ , 4.3%), 口腔黏膜炎( $n=1$ , 2.1%), 腹泻( $n=2$ , 4.3%)。**结论:** 吉西他滨联合卡培他滨治疗经蒽环类和紫杉类耐药的转移性乳腺癌, 不良反应多为I~II级, 疗效显著。

**[关键词]** 吉西他滨; 卡培他滨; 转移性乳腺癌; 蒽环类药物; 紫杉类药物; 耐药

## Retrospective analysis of gemcitabine plus capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer resistant to anthracycline and taxanes

CHEN Nina<sup>1</sup>, GAO Guihua<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400; 2. Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the safety and efficacy of gemcitabine combined with capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer after failure of anthracycline and taxanes. **Methods:** A retrospective analysis was

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-06

通信作者 (Corresponding author): 王婧, Email: wangjing@bfh.com.cn

基金项目 (Foundation item): 北京市医院管理局“青苗”计划 (QML20150107); 北京市临床重点专科项目。This work was supported by Administration of Hospitals' Youth Programme (QML20150107) and Beijing Key Clinical Specialty Project, China.

conducted on 47 patients with metastatic breast cancer treated in our hospital from April 2013 to March 2018, gemcitabine and capecitabine were recommended, capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> twice daily on days 1–14; gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion, days 1 and 8, 21 d per cycle. Capecitabine maintenance therapy was performed after 6 cycles of chemotherapy. **Results:** Forty-seven patients underwent 204 cycles of chemotherapy altogether. One patient (2.1%) achieved complete responses (CR), 16 (34%) achieved partial responses (PR), and 13 (27.7%) achieved stable disease (SD). The median time to progression was 4.2 months (95%CI: 1.4–6.3), and the median overall survival was 11.5 months (95%CI: 9.6–14.2). Grade 3–4 adverse reactions were neutropenia ( $n=7$ , 14.9%), thrombocytopenia (7, 14.9%) anemia ( $n=3$ , 6.4%), hand-foot syndrome ( $n=7$ , 14.9%), fatigue ( $n=5$ , 10.6%), liver function injury ( $n=2$ , 4.3%), renal function injury ( $n=2$ , 4.3%), oral mucositis ( $n=1$ , 2.1%), diarrhea ( $n=2$ , 4.3%). **Conclusion:** Gemcitabine plus capecitabine in treatment of metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes, the efficacy is considerable and the adverse reactions are mild and controllable.

**Keywords** gemcitabine; capecitabine; metastatic breast cancer; anthracycline; taxanes; resistance

转移性乳腺癌是一种不可治愈性疾病, 缓解症状、延长生存时间是治疗的主要目的<sup>[1]</sup>。据美国癌症协会(American Cancer Society)报道, 转移性乳腺癌患者的5年生存率仅为22%<sup>[2]</sup>。雌激素受体(HR)阳性或人类表皮生长因子受体2(HER2)阳性的转移性乳腺癌患者, 中位生存时间约为5年, 而转移性三阴乳腺癌患者的中位生存时间仅为1年<sup>[3-5]</sup>。

蒽环类药物和紫杉类药物广泛应用于从早期乳腺癌到转移性乳腺癌治疗的各个阶段, 但对这两类药物耐药的患者也越来越多<sup>[6]</sup>。因此对于蒽环类药物和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌, 需要临床医生探索新的治疗方案。其他治疗药物还包括长春瑞滨, 5-氟尿嘧啶, 卡培他滨或吉西他滨等。寻找一种具有叠加效应或具有协同作用的药物是治疗肿瘤的重要策略<sup>[7]</sup>。但药物的联合往往会造成不良反应的增加, 因此需要找到不良反应相对较小的联合方案。有研究报道吉西他滨联合卡培他滨一线治疗转移性乳腺癌, 缓解率显著高于吉西他滨或卡培他滨单药治疗。本研究旨在探索吉西他滨联合卡培他滨治疗经蒽环类和紫杉类耐药的转移性乳腺癌的疗效和安全性, 以为临床应用提供一定的参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入标准: 女性, 年龄>18岁, 经组织学或细胞学证明为转移性乳腺癌, 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2, 心脏、肝、肾功能正常, 至少接受过一次

系统化疗, 使用过蒽环类药物和紫杉类药物治疗, 发生耐药后接受吉西他滨联合卡培他滨联合化疗。排除标准: 活动性脑转移、精神疾病、过敏体质及免疫功能不全者。2013年4月至2018年3月, 共有56例乳腺癌患者符合标准。但9例患者由于随访信息不全( $n=1$ ), 未完成2个治疗周期而更换治疗方案( $n=3$ )或由于不能耐受毒性反应( $n=5$ )停药。

### 1.2 治疗方法

给药方法: 吉西他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注30 min, 第1, 8天给药, 21天为1个周期。卡培他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>, 每日2次口服, 第1~14天给药, 21 d为1个周期。常规给予HT-3受体拮抗剂等对症支持治疗。每2个周期评估治疗效果。联合治疗结束后, 病情稳定者卡培他滨维持治疗直至疾病进展; 不可耐受的毒性或患者自愿放弃治疗或根据医生判断更改方案。

### 1.3 疗效及不良反应评价

按照实体肿瘤疗效评估标准1.1(RECIST1.1)进行短期疗效评价, 短期疗效评价时间为接受吉西他滨联合卡培他滨联合治疗2个周期后进行。肿瘤完全消失超过1个月为完全缓解(complete response, CR), 肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达50%, 其他病变无增大, 持续超过1个月为部分缓解(partial response, PR), 肿瘤两径乘积缩小不超过50%, 增大不超过25%, 持续超过1个月为疾病稳定(stable disease, SD), 肿瘤两径乘积增大超过25%为疾病进展(progress disease, PD)。不良反应根据WHO抗肿瘤药物急性和亚急性评价标准分为0~IV度。当患者发生III级不良

反应超过2周时停药,待不良反应恢复I级时继续原方案治疗。当患者发生IV级不良反应时停药,待不良反应恢复I级时继续原方案治疗。主要研究终点:吉西他滨联合卡培他滨的客观缓解率(objective response rate, ORR);次要研究终点:中位至疾病进展时间(median time to progress, mTTP)、中位总生存时间(median overall survival, mOS)和安全性。至疾病进展时间(TTP)是指:从开始治疗至疾病进展或死亡的时间。总生存时间(OS)是指:从开始治疗至最后一次随访的时间或死亡的时间。疾病控制率(disease control rate, DCR)是指:经治疗后获得缓解(PR+CR)和SD的病例数占可评价例数的百分比。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,计数资料采用率(%)表示,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。生存分析采用KM生存曲线法表示,mTTP和mOS采用95%CI表示。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本特征

共有47例符合纳入和排除标准的患者接受了评估,患者资料见表1。中位年龄为59(25~76)岁。雌激素受体阳性患者 $n=28$ (59.6%)。所有患者均出现至少1个部位转移,转移部位包括淋巴结(36.2%)、皮肤/软组织(19.1%)、骨(55.3%)、肝(51.1%)、胸膜(8.5%)、肺(27.7%)。患者均接受过一线蒽环类和紫杉类药物(蒽环类, $n=8$ ;紫杉类, $n=6$ ;蒽环联合紫杉, $n=33$ )。共28名患者既往接受过不同线数的内分泌治疗(他莫昔芬, $n=22$ ;来曲唑, $n=18$ ;依西美坦, $n=8$ ;阿那曲唑, $n=14$ )。卡培他滨联合吉西他滨二线治疗患者15例(31.9%),三线及以上32例(68.1%)。共8例HER2阳性乳腺癌患者,既往接受曲妥珠单抗治疗4例,接受帕妥珠单抗治疗1例,3例HER2阳性乳腺癌患者仅采用化疗。

### 2.2 有效性评估

#### 2.2.1 短期疗效评估

共47例患者进行短期疗效分析,CR患者1例(2.1%);PR患者16例(34%);SD患者13例(27.7%);17例(36.2%)患者发生疾病进展。ORR为

36.2%,DCR为63.8%。

#### 2.2.2 长期疗效评估

截至2019年3月,最后一名患者死亡,共随访72个月。mTTP为4.2(95%CI:1.4~6.3)个月(图1)。mOS为11.5(95%CI:9.6~14.2)个月(图2)。

表1 患者一般资料

Table 1 Baseline characteristics

一般资料	<i>n</i>	构成比/%
患者数	47	
年龄/岁		
≥65	19	40.4
<65	28	59.6
雌激素受体		
阳性	28	59.6
阴性	19	40.4
转移部位		
淋巴结	17	36.2
皮肤/软组织	9	19.1
骨	26	55.3
肝	24	51.1
胸膜	4	8.5
肺	13	27.7
既往内分泌治疗		
他莫昔芬	22	46.8
来曲唑	18	38.3
阿那曲唑	14	29.8
依西美坦	8	17.0
一线治疗方案		
紫杉类	6	12.8
蒽环类	8	17.0
蒽环类联合紫杉类	33	70.2
既往靶向治疗		
曲妥珠单抗	4	8.5
帕妥珠单抗	1	2.1
治疗线数		
二线	15	31.9
三线及以上	32	68.1

### 2.3 安全性分析

III~IV级不良反应包括嗜中性粒细胞减少7(14.9%)例, 血小板减少7(14.9%)例, 贫血3(6.4%)例, 手足综合征7(14.9%)例, 乏力5(10.6%)例, 肝功能受损2(4.3%)例, 肾功能受损2(4.3%)例, 口腔黏膜炎1(2.1%)例, 腹泻2(4.3%)例(表2, 3)。

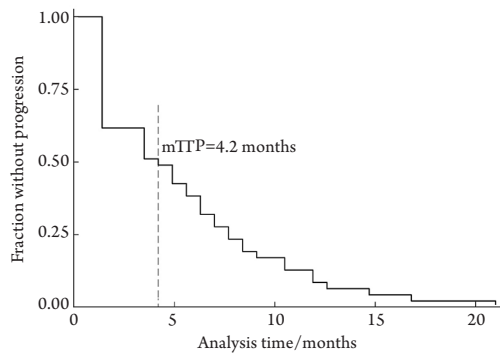


图1 至疾病进展时间分析

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of TTP

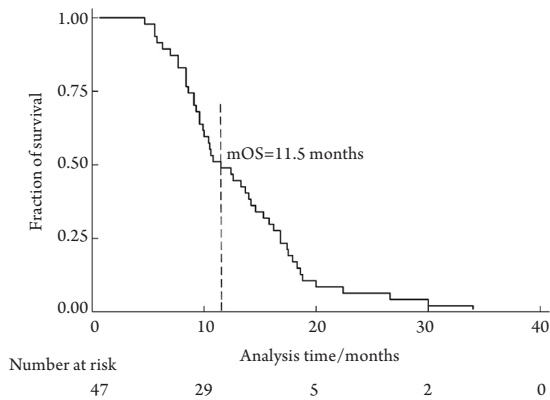


图2 总生存时间分析

Figure 2 Kaplan-Meier analysis of OS

表2 血液学不良反应

Table 2 Hematological adverse reaction

不良反应	I级/ [例(%)]	II级/ [例(%)]	III~IV级/ [例(%)]	所有级别/ [例(%)]
嗜中性粒细胞减少	15 (31.9)	9 (19.1)	7 (14.9)	31 (65.9)
血小板减少	14 (29.8)	6 (12.8)	7 (14.9)	27 (57.5)
贫血	10 (21.3)	2 (4.3)	3 (6.4)	15 (31.9)

表3 非血液学不良反应

Table 3 Non-hematological adverse reaction

不良反应	I级/ [例(%)]	II级/ [例(%)]	III~IV级/ [例(%)]	所有级别/ [例(%)]
手足综合征	12 (25.5)	10 (21.3)	7 (14.9)	29 (61.7)
乏力	18 (38.3)	12 (25.5)	5 (10.6)	35 (74.5)
肝功能	23 (48.9)	12 (25.5)	2 (4.3)	37 (78.7)
肾功能	13 (27.7)	6 (12.8)	2 (4.3)	21 (44.7)
口腔黏膜炎	10 (21.3)	4 (8.5)	1 (2.1)	15 (31.9)
腹泻	7 (14.9)	7 (14.9)	2 (4.3)	16 (34.0)
恶心/呕吐	22 (46.8)	9 (19.1)	0 (0.0)	31 (65.9)
出血	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)

### 3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 2018年全球约210万名女性新诊断为乳腺癌, 死亡63万<sup>[8]</sup>。过去20年, 由于早期诊断和辅助治疗技术的发展, 乳腺癌患者的总生存时间有了显著的延长, 但乳腺癌病死率在发展中国家仍然占女性肿瘤第1位, 在发达国家占女性肿瘤第2位<sup>[9]</sup>。很多乳腺癌患者最终会发展为转移性乳腺癌, 这是一种不可治愈性疾病, 中位生存时间2~3年, 治疗转移性乳腺癌的目的是延长生存时间, 提高生活质量<sup>[10]</sup>。转移性乳腺癌的治疗方法包括手术、放疗和系统治疗等<sup>[11]</sup>。手术治疗转移性乳腺癌虽然具有争议, 但根据疾病的异质性也能选择到合适的患者<sup>[12]</sup>。放疗适用于缓解脑转移、骨转移和软组织转移的患者, 对其他部位转移患者则应该全面考虑患者病情和预期生存情况<sup>[13]</sup>。系统性治疗药物包括化疗药、内分泌药物、靶向药物、免疫药物等。蒽环类药物已经在临床应用超过30年, 目前仍然是治疗乳腺癌的基石。蒽环类药物应用广泛, 从早期乳腺癌到晚期乳腺癌都有含蒽环类药物的方案。众所周知, 由于多药耐药的产生, 随着患者治疗线数的增加, 化疗药的作用越来越小<sup>[14]</sup>。

卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶的前体药物, 单药或联合其他化疗药用于治疗转移性乳腺癌。卡培他滨在体内需经过3步酶催化反应形成活性形式5-氟尿嘧啶, 而最后一步是通过胸腺嘧啶磷酸化酶的作用, 胸腺嘧啶磷酸化酶在肿瘤组织中的浓度远高于正常组织, 5-氟尿嘧啶主要在肿瘤组织中产生, 因此卡培他滨有一定的靶向作用<sup>[15]</sup>。一线治疗晚期乳腺癌, 卡培他滨单药总缓解率(overall response rate, ORR)为25.6%<sup>[16]</sup>。吉西他滨是一种脱氧胞嘧啶核苷类似物, 是胰腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌的标准治疗药物。吉西他滨一线单药治疗转移性乳腺癌的ORR为37.1%, 二线单药治疗ORR为26%<sup>[17-18]</sup>。

临床前研究<sup>[19]</sup>表明: 移植瘤小鼠给予吉西他滨联合卡培他滨治疗, 肿瘤抑制效果显著高于单药治疗, 联合治疗能显著提高羧酸酯酶(CES2)和浓缩核苷转运体3(CNT3)的表达, 增加瘤内化疗药物浓度。II期临床研究结果显示: 卡培他滨联合吉西他滨一线治疗转移性乳腺癌ORR为61%, 二线治疗ORR为48.5%<sup>[7]</sup>。Andres等<sup>[20]</sup>也得到了类似的结果, 卡培他滨联合吉西他滨治疗蒽环类和紫杉类进展的转移性乳腺癌患者, ORR为48.7%。我们回顾性分析了2013年4月至2018年3月在北京怀柔医院经卡培他滨联合吉西他滨治疗的转移性乳腺癌患者生存数据, 共纳入47例患者。28例患者接受了一次至多次内分泌治疗, 卡培他滨联合吉西他滨三线及以上治疗的患者32(68.1%)例, 共有转移病灶100个。至少联合治疗2周期后进行评估, CR患者1例(2.1%), PR患者16例(34%), PD患者17例(36.2%)。ORR为36.2%, 高于卡培他滨或吉西他滨二线单药治疗的ORR<sup>[16-18]</sup>。本研究共随访72个月, 中位无进展生存时间4.2(95%CI: 1.4~6.3)个月, mOS为11.5(95%CI: 9.6~14.2)个月。与陈映霞等<sup>[21]</sup>、Malmström等<sup>[22]</sup>报道一致。共23例患者进行了129个周期的卡培他滨维持治疗, 平均维持治疗时间5.6±4.1个周期, 有研究<sup>[23]</sup>显示: 化疗后卡培他滨维持治疗能显著延长乳腺癌患者无进展生存时间和总生存时间。卡培他滨联合吉西他滨治疗转移性乳腺癌不良反应主要为I~II级, III~IV级不良反应包括嗜中性粒细胞减少7例(14.9%), 血小板减少7例(14.9%), 贫血3例(6.4%), 手足综合征7例(14.9%), 乏力5例(10.6%), 肝功能受损2例(4.3%), 肾功能受损2例(4.3%), 口腔黏膜炎1例(2.1%), 腹泻2例(4.3%)。

综上所述, 吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环

类和紫杉类耐药的转移性乳腺癌, 疗效显著, 不良反应较轻, 适合基层医院推广。但由于本试验为回顾性研究, 且样本例数较少, 还需要多中心前瞻性随机对照试验来验证吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类耐药的乳腺癌患者的疗效。

## 参考文献

1. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300.
2. Sledge GW Jr. Curing metastatic breast cancer[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(1): 6-10.
3. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2141-2148.
4. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 724-734.
5. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feldt D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32): 3781-3787.
6. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(23): 2647-2655.
7. Ciruelos EM, Cortés J, Cortés-Funes H, et al. Gemcitabine and capecitabine in previously anthracycline-treated metastatic breast cancer: a multicenter phase II study (SOLTI 0301 trial)[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7): 1442-1447.
8. 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.
9. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, et al. Breast cancer screening in developing countries[J]. Clinics (Sao Paulo), 2017, 72(4): 244-253.
10. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1634-1657.
11. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 66.
12. Golse N, Adam R. Liver Metastases from breast cancer: what role for surgery? Indications and results[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(4): 256-265.

13. Thavarajah N, Wong K, Zhang L, et al. Continued success in providing timely palliative radiation therapy at the Rapid Response Radiotherapy Program: a review of 2008–2012[J]. *Curr Oncol*, 2013, 20(3): e206-e211.
14. Shafei A, El-Bakly W, Sobhy A, et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1209-1218.
15. Madden R, Kosari S, Peterson GM, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(2): 72-80.
16. Yao G, Cao L, Liu M, et al. Gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and/or taxanes[J]. *Chemotherapy*, 2016, 61(4): 171-178.
17. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial[J]. *Oncology*, 2002, 62(1): 2-8.
18. Modi S, Currie VE, Seidman AD, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane[J]. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6(1): 55-60.
19. Pratt SE, Durland-Busbice S, Shepard RL, et al. Efficacy of low-dose oral metronomic dosing of the prodrug of gemcitabine, LY2334737, in human tumor xenografts[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(4): 481-490.
20. Andres R, Mayordomo JI, Lara R, et al. Gemcitabine/capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes[J]. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6(2): 158-162.
21. 陈映霞, 秦叔逵, 王琳, 等. 吉西他滨为主的方案治疗经紫杉类和蒽环类治疗失败的转移性乳腺癌的疗效比较[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(6): 525-529.  
CHEN Yingxia, QIN Shukui, WANG Lin, et al. Comparison of efficacy and safety of gemcitabine combined chemotherapy regimen after the failure of taxane and anthracycline therapy for metastatic breast cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(6): 525-529.
22. Malmström A, Hansen J, Malmberg L, et al. Gemcitabine and capecitabine in combination for advanced anthracycline and taxane pre-treated breast cancer patients: A phase II study[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(1): 35-41.
23. Segura-González M, Quintana-Quintana M. Systemic treatment with capecitabine as maintenance therapy in patients with recurring or metastatic breast cancer: experience in the Oncology Hospital, National Medical Center Siglo XXI, Mexican Social Security Institute[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 93.

本文引用: 陈妮娜, 高桂华, 王婧. 吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类耐药的转移性乳腺癌的回顾性分析[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(8): 1961-1966. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.006

**Cite this article as:** CHEN Nina, GAO Guihua, WANG Jing. Retrospective analysis of gemcitabine plus capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer resistant to anthracycline and taxanes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(8): 1961-1966. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.006