

EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DEL DOCETAXEL VERSUS PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Ferriols Lisart, F*, *Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria;*
Ferriols Lisart, R.**, *Especialista en Farmacia Hospitalaria;*
Magraner Gil, J.*, *Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Servicio.*

* Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

** Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón.

Palabras clave:

Carcinoma de mama metastásico (CMM). Paclitaxel. Docetaxel. Coste-efectividad. Taxanes.

Resumen:

El paclitaxel y el docetaxel son dos nuevos agentes antineoplásicos que presentan una elevada efectividad en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico (CMM). Sin embargo, su implantación en el arsenal terapéutico debe de realizarse desde la óptica de la eficiencia. El objetivo de este estudio es realizar un análisis coste-efectividad comparativo entre el paclitaxel y el docetaxel en el tratamiento del CMM. Los parámetros de efectividad de los diferentes esquemas se calcularon a partir de los datos obtenidos de los artículos revisados tras realizar una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE desde enero de 1995 hasta julio de 1999. Los principales parámetros de efectividad considerados han sido respuesta objetiva, respuesta completa y respuesta parcial para cada línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en poliquimioterapia. Los costes considerados han sido agentes citotóxicos, material fungible y coste de preparación de los diferentes esquemas. En conclusión, parece ser que la opción de docetaxel en poliquimioterapia es la más coste-efectiva y se presenta como la opción de referencia en la mayoría de los casos. Sin embargo, es necesario la realización de estudios comparativos directos entre ambos fármacos, así como la evaluación de determinados indicadores finales de efectividad como son la supervivencia o la calidad de vi-

da para facilitar el proceso de selección de una determinada opción.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF DOCETAXEL VERSUS PACLITAXEL FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

Key words:

Metastatic breast cancer (MBC). Paclitaxel. Docetaxel. Cost-effectiveness. Taxanes.

Summary:

Paclitaxel and docetaxel are two new antineoplastic agents that are highly effective in the treatment of metastatic breast cancer (MBC). However, their inclusion in the therapeutic arsenal should be based on their efficiency. A comparative cost-effectiveness analysis was made of paclitaxel and docetaxel in the treatment of MBC. The effectiveness of the different schedules was calculated using data obtained from articles obtained from a MEDLINE search covering the period from January 1995 to July 1999. The main parameters of effectiveness used were objective response, complete response, and partial response for each line of treatment administered alone or in polychemotherapy. The costs considered were cytotoxic agents, disposable material, and the cost of preparation for different schedules. In conclusion, docetaxel in polychemotherapy seems to be the most cost-effective option and is presented as a reference option for most cases. However, direct comparative studies of both drugs are needed, as well as an evaluation of certain final indicators of effectiveness, such as survival or quality of life, in order to facilitate the process of selecting an option.

Farm Hosp 2000;24(4):226-240

Correspondencia: Francisco Ferriols Lisart. Castán Tobeñas, 51, 14. 46018 Valencia.

Fecha de recepción: 3-2-00.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor con mayor prevalencia en las mujeres; así pues, se considera que una de cada ocho mujeres en Estados Unidos desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. No obstante, se han logrado avances importantes que han permitido prolongar la supervivencia de estos pacientes, fundamentalmente mediante la puesta en marcha de programas preventivos. De este modo, la realización de cribados mediante mamografías sobre la población de riesgo ha facilitado la detección de los tumores en estadios iniciales y su diagnóstico precoz, mejorando las posibilidades terapéuticas. Además, el mayor conocimiento de su biología molecular y el desarrollo de quimioterapias adyuvantes más potentes incrementan las expectativas favorables en este grupo de pacientes. Sin embargo, la evolución y tratamiento del carcinoma metastásico de mama (CMM) está condicionado por su elevada proporción de recidivas, su resistencia a los agentes antineoplásicos y su facilidad para desarrollar metástasis (1, 2).

El tratamiento quimioterápico se basa en combinaciones de diferentes fármacos que han demostrado una mayor frecuencia de respuestas objetivas en el tratamiento del CMM. Actualmente se están utilizando esquemas basados en la combinación de antraciclinas, principalmente la doxorubicina, con ciclofosfamida, fluorouracilo o metotrexato. La instauración del tratamiento quimioterápico se realiza cuando el paciente presenta un tumor diseminado o metastásico, la terapia hormonal ha fracasado o el tumor es receptor hormonal negativo. Sin embargo, no existe un esquema quimioterápico de elección claramente definido. Actualmente se consideran tratamientos de elección o de primera línea los esquemas FAC (fluorouracilo/adriamicina/ciclofosfamida), AC (adriamicina/fluorouracilo), AC (fluorouracilo/epirrubicina/ciclofosfamida) o el CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo). Cuando tras la administración de la quimioterapia de primera línea no se alcanza la respuesta esperada o aparecen resistencias se puede optar, dependiendo del estado clínico del paciente, por otras combinaciones quimioterápicas (esquemas de segunda línea) (1-4).

El paclitaxel y el docetaxel son dos nuevos agentes antineoplásicos pertenecientes al grupo de los taxanos. Ambos fármacos presentan unas características similares en cuanto a su mecanismo de acción y espectro de actividad, observándose una elevada efectividad en el tratamiento del cáncer de mama, lo que ha permitido su implantación en diferentes esquemas de tratamiento (5).

No obstante, además de la efectividad y seguridad de un fármaco, su implantación en el sistema sanitario debe abordarse desde la óptica de su eficiencia, es decir, a la evidencia sobre su eficacia y seguridad debe acompañarle un coste soportable para los actuales estamentos sanitarios.

El **objetivo** de este estudio es realizar un análisis coste-efectividad comparativo entre el paclitaxel y el docetaxel en el tratamiento del CMM.

MÉTODO

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE (Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Estados Unidos) en soporte óptico CD-ROM (Silver Platter Information Inc, Norwood, Bethesda, Estados Unidos) desde enero de 1995 hasta julio de 1999. Las palabras claves empleadas fueron *paclitaxel*, *docetaxel metastatic breast cancer*, así como su acrónimo en inglés MBC. Las referencias citadas en los artículos seleccionados y en otros trabajos de revisión fueron revisadas con objeto de seleccionar aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informatizada, aumentando así la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Las referencias se limitaron a aquellas publicadas en inglés o español. Se seleccionaron aquellos artículos que consideraban la opción del paclitaxel y/o docetaxel como tratamiento en el carcinoma metastásico de mama como primera o segunda opción.

Para cada artículo de revisión se identificaron las diferentes ramas de tratamiento utilizado, seleccionándose aquellas que cumplían los criterios de selección de nuestro estudio.

Criterios de selección

La selección de los estudios se realizó en función de aspectos metodológicos para reducir posibles sesgos de selección. Los criterios de inclusión de los artículos fueron:

- Ensayos clínicos en paciente mayores de dieciocho años diagnosticados de carcinoma de mama metastásico.
- Administración de taxanos (paclitaxel o docetaxel) como poliquimioterapia o monoterapia.
- Pacientes con una función medular, hepática y renal normal en el momento de iniciarse el tratamiento con taxanos.
- *Performance status* según el WHO ≤ 2 o índice de Karnofsky $\geq 60\%$.

Los criterios de exclusión fueron: casos clínicos, estudios en animales, modelos de experimentación o cuando no proporcionase datos suficientes para su análisis.

Cuando los resultados de un ensayo clínico fueron publicados en más de una ocasión se utilizó el estudio más completo (mayor número de casos) y más reciente.

Análisis de los datos

Efectividad

La efectividad del tratamiento se valoró como respuesta objetiva (RO), obtenida como la suma de la res-

puesta completa (RC), desaparición del tumor, y respuesta parcial (RP) o disminución de al menos el 50% del tamaño tumoral medido como la suma de los productos de los mayores diámetros perpendiculares del tumor, sin evidencia de nuevas lesiones.

Los resultados se obtuvieron según línea de tratamiento: primera línea de tratamiento o tratamiento de elección y segunda línea de tratamiento en pacientes tratados anteriormente con otros esquemas quimioterápicos cuya enfermedad progresó durante la administración de un esquema de primera línea o recidivaron durante la terapia adyuvante. Posteriormente éstos se evaluaron según el esquema de los fármacos empleados, ya fuese en monoterapia o en poliquimioterapia.

Otro criterio de efectividad evaluado fue la mediana del tiempo para progresión de la enfermedad (IPE). Debido a que estos resultados no se recogen en la mayoría de los estudios, se obtuvieron de forma global (docetaxel frente a paclitaxel) y entre monoterapia frente a poliquimioterapia.

Análisis de costes

Se consideraron los costes de adquisición de los agentes citotóxicos que componen los regímenes quimioterápicos, así como el material fungible empleado para su reconstitución y los costes de preparación. Los costes obtenidos fueron por ciclo y para un total de seis ciclos por paciente.

Los esquemas de quimioterapia aplicados pueden presentar variaciones entre sí. En el análisis básico para determinar los costes en monoterapia se utilizaron los más habituales en la práctica clínica de nuestro hospital, consistente en la administración de docetaxel 75 mg/m² frente a paclitaxel 175 mg/m² cada veintiuno-veintiocho días. Posteriormente en el análisis de sensibilidad se consideraron las distintas pautas de dosificación y su repercusión en el índice coste-efectividad.

Los fármacos empleados en los diferentes esquemas de poliquimioterapia asociados a los taxanos es variable. Por ello la evaluación inicial de los costes se realizó mediante una estimación del valor medio obtenido a partir de los costes individuales de los diferentes esquemas empleados.

Los costes de los diferentes fármacos se obtuvieron a partir de los PVL (precio venta laboratorio). Los principios activos y especialidades farmacéuticas evaluadas fueron: paclitaxel (Taxol®) de 100 mg, docetaxel (Taxotere®) de 80 mg, gencitabina (Gemzar®), ifosfamida (Tronoxal®) de 1 g, mesna (Uromitexan®) de 200 mg, cisplatino (Neoplatin®) de 50 mg, adriamicina (Farmiblastina®) de 50 mg, epirrubicina (Farmirrubicina®) de 50 mg, folinato cálcico (Folidan®) de 350 mg, vinorelbina (Navelbina®) de 50 mg y 5-FU (Fluorouracil®) en ampollas de 250 mg. Los costes de personal fueron convertidos en unidades de coste a partir de los datos proporcionados por el SIE de la Comunidad Valenciana (6).

Análisis farmacoeconómico

El análisis farmacoeconómico se realizó desde una perspectiva hospitalaria y con la preparación de los citostáticos desde la unidad de mezclas intravenosas. Por ello no se evaluaron los costes asociados a la caducidad de los viales abiertos ante la posibilidad de poder utilizarlos para otro paciente durante el mismo día.

Se determinaron los siguientes índices para cada uno de los parámetros de efectividad:

- Coste-efectividad (C/E) de cada esquema quimioterápico.
- Coste-efectividad incremental.

Análisis de sensibilidad

La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de un análisis de sensibilidad. Las variables estudiadas fueron:

1. *Variación en los costes*
 - Aumento de los costes de los esquemas con monoterapia.
 - Aumento de los costes de los esquemas con poliquimioterapia.
 - Modificación en la duración de los tratamientos y número de ciclos administrados según el tiempo de progresión (TPE).
 - Incremento en el coste asociado al tratamiento de la toxicidad
2. *Variación de la efectividad.* Se consideró un aumento del 10% en la opción considerada menos efectiva.
3. *Variación de la relación coste/efectividad* para los diferentes esquemas de poliquimioterapia.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de la efectividad por categorías se realizó mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA). Cuando la prueba unilateral F de Snédecor es significativa se aplicó el test de comparaciones múltiples de Tukey. Las diferencias se consideraron estadísticamente para valores de $p \leq 0,01$. Todos los resultados obtenidos fueron ponderados por el número de pacientes.

RESULTADOS

Se seleccionaron 119 artículos que evaluaban la efectividad de los taxanos en pacientes con CMM y cumplían los criterios de inclusión anteriormente citados. Los ensayos evaluados engloban un total de 6.459 pacientes. La figura 1 recoge los diferentes trabajos incluidos en el estudio, así como el número de pacientes, línea de tratamiento y tipo de esquema.

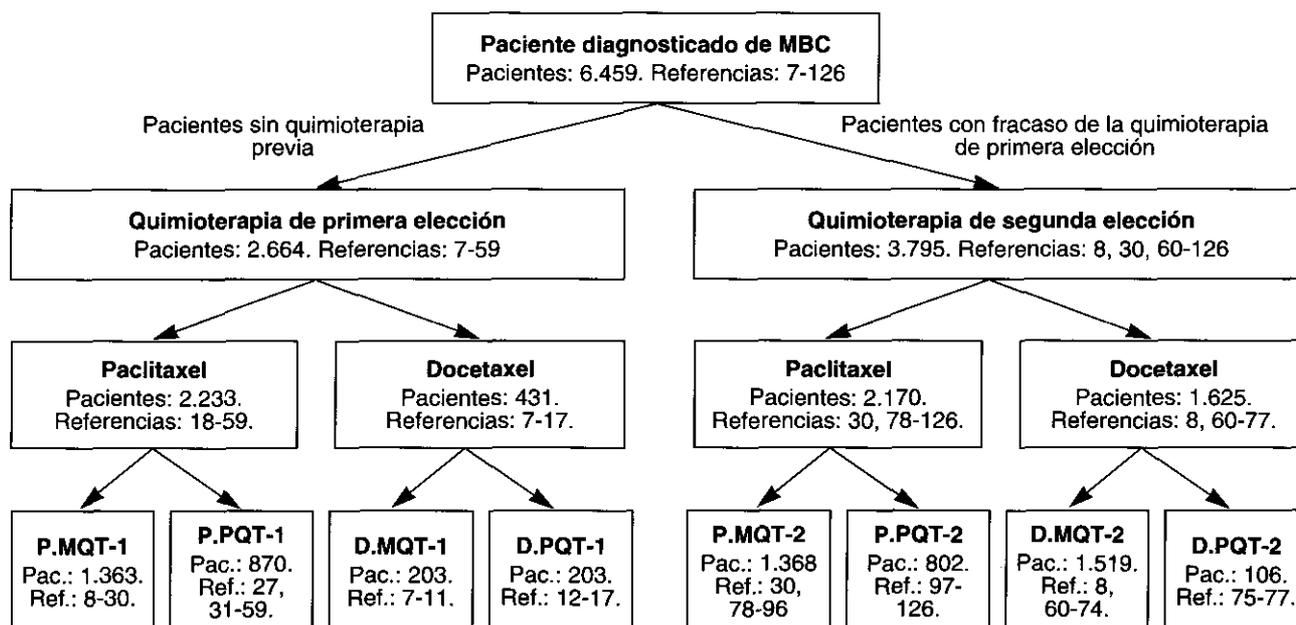


Figura 1.—Resultado de la búsqueda bibliográfica, clasificada según fármaco, línea, tipo quimioterapia, referencia y número de pacientes. D.MQT-1: docetaxel en monoterapia de primera elección. D.PQT-1: docetaxel en poliquimioterapia de primer elección. P.MQT-1: paclitaxel en monoterapia de primera elección. P.PQT-1: paclitaxel en poliquimioterapia de primera elección. D.MQT-2: docetaxel en monoterapia de segunda elección. D.PQT-2: docetaxel en poliquimioterapia de segunda elección. P.MQT-2: paclitaxel en monoterapia de segunda elección. P.PQT-2: paclitaxel en poliquimioterapia de segunda elección. Pac.: pacientes. Ref.: número de referencias.

En las tablas 1 y 2 se muestran los costes de los diferentes esquemas, tanto en monoterapia como en poliquimioterapia, en los que participan tanto el paclitaxel como el docetaxel. El principal factor que determina el coste en los esquemas de poliquimioterapia, tanto para el paclitaxel como para el docetaxel, es el

coste de adquisición de los taxanos, ya que en la mayoría de los casos éste supera el 90% del coste total del esquema.

El coste medio de la poliquimioterapia con paclitaxel es de 209.286 pesetas, y con docetaxel, de 141.876 pesetas por ciclo y paciente (s.c.: 1,7 m²).

Tabla 1. Análisis de costes. Resultado de los costes de los diferentes esquemas con paclitaxel calculados para una superficie corporal de 1,7 m² y por ciclo

Esquema	Composición	Coste por ciclo (1,7 m ²)	Coste relativo
Paclitaxel	Paclitaxel: 135-175-250 mg/m ²	163.222*-211.500-301.920	1-1,29-1,85
Paclitaxel/adriamicina	Paclitaxel: 175-250 mg/m ² Adriamicina: 60 mg/m ²	222.488-313.269 (95)-(96)	1,36-1,91
Paclitaxel/epirubicina	Paclitaxel: 175 mg/m ² Epirubicina: 60 mg/m ²	231.055 (92)	1,41
Paclitaxel/cisplatino	Paclitaxel: 90-135 mg/m ² Cisplatino: 60-75 mg/m ²	117.973-174.504 (92)-(93)	0,7-1,06
Paclitaxel/vinorelbina	Paclitaxel: 135 mg/m ² VNR: 25 mg/m ²	173.908 (94)	1,06
Paclitaxel/5-FU	Paclitaxel: 175 mg/m ² 5-FU: 1.500-2.000 mg/m ²	226.534-226.860 (93)-(93)	1,38-1,39
Paclitaxel/5FU/AF	Paclitaxel: 75 mg/m ² 5-FU: 350 mg/m ² (tres días) AF: 300 mg (tres días)	234.081 (90)	1,43
Paclitaxel/ciclofosfamida	Paclitaxel: 135-175 mg/m ² Ciclofosfamida: 750 mg/m ²	169.100-212.378 (96)-(99)	1,03-1,30

Coste medio poliquimioterapia por ciclo: 209.285 pesetas. (): porcentaje del coste de cada esquema que corresponde a la administración de paclitaxel. *: coste considerado de referencia (correspondiente a paclitaxel: 135 mg/m²) para determinar los costes relativos de los diferentes esquemas.

Tabla 2. Análisis de coste. Resultado de los costes de los diferentes esquemas con docetaxel. Calculados para una superficie corporal de 1,7 m² y por ciclo

Fármaco	Esquema	Coste por ciclo (1,7 m ²)	Coste relativo
Docetaxel	Docetaxel: 60-75-100 mg/m ²	121.140*-151.477-201.875	1-1,25-1,67
Docetaxel/adriamicina	Docetaxel: 60-75 mg/m ² Adriamicina: 60-50 mg/m ²	132.127-160,574 (91)-(94)	1,09-1,32
Docetaxel/vinorelbina	Docetaxel: 60 mg/m ² Vinorelbina: 20 mg/m ²	129.818 (93)	1,07
Docetaxel/gencitabina	Docetaxel: 100 mg/m ² Gencitabina: 900 mg/m ²	229.840 (88)	1,89
Docetaxel/5-FU	Docetaxel: 60 mg/m ² 5-FU: 1.500 mg/m ²	136.260 (89)	1,12
Docetaxel/5-FU	Docetaxel: 40-60 mg/m ² 5-FU: 150-500 mg/m ² (cinco días)	81.503-123.010 (99)-(98)	0,67-1,01

Coste medio poliquimioterapia por ciclo: 141.876 pesetas. (): porcentaje del coste de cada esquema que corresponde a la administración de docetaxel. *: coste considerado de referencia (correspondiente a docetaxel: 60 mg/m²) para determinar los costes relativos de los diferentes esquemas.

En la tabla 3 se muestran los resultados de efectividad, medidos como respuesta, ya sea objetiva, completa y parcial, según las diferentes posibilidades y líneas de tratamiento. Las comparaciones se han realizado entre aquellos esquemas considerados similares (paclitaxel frente a docetaxel en monoterapia y en poliquimioterapia). Los resultados obtenidos muestran diferencias, estadísticamente significativas, al evaluar RO en primera línea (60,89 frente a 65,16 para paclitaxel y docetaxel, respectivamente). La principal diferencia se observa en la administración de poliquimioterapia, obteniéndose un índice de respuestas objetivas en tratamiento de primera línea del 78,31% frente al 63,88% para los esque-

mas constituidos con docetaxel y paclitaxel, respectivamente.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas cuando se determina la RO en tratamientos de segunda línea, excepto entre D.PQT-2 y P.PQT-2. Las mayores diferencias se observan entre los esquemas con monoterapia (29,56% para el paclitaxel frente al 39,41% en el docetaxel).

Se ha determinado un mayor porcentaje de RP tras la administración de esquemas que contienen docetaxel, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas favorables en todos los casos, excepto cuando se compara D.PQT-2 frente a P.PQT-2. Estas diferencias se ha-

Tabla 3. Resultados de efectividad. Respuesta objetiva, respuesta parcial y respuesta completa, observadas para cada una de las diferentes opciones

	Respuesta objetiva			Respuesta parcial			Respuesta completa		
	Paclitaxel	Docetaxel	p	Paclitaxel	Docetaxel	p	Paclitaxel	Docetaxel	p
Primera línea .	60,89	65,16	p < 0,01	46,9	55,84	p < 0,01	14,03	9,32	p < 0,01
	(59,85-61,93)	(63,98-66,34)		(46,18-47,66)	(54,45-57,23)		(13,35-14,71)	(8,66-9,97)	
MT. Primera línea	50,6	57,95	p < 0,01	42,36	48,57	p < 0,01	8,24	9,37	NS
	(48,84-52,36)	(57,11-58,78)		(40,92-43,8)	(47,59-49,56)		(7,55-8,93)	(8,84-9,91)	
PQT. Primera línea	63,88	78,31	p < 0,01	48,03	69,08	p < 0,01	15,43	9,22	p < 0,01
	(62,76-65,00)	(77,44-79,17)		(47,19-48,68)	(67,05-71,11)		(14,63-16,24)	(7,36-10,8)	
Segunda línea	36,44	40,19	p < 0,01	30,16	35,50	p < 0,01	6,30	4,68	p < 0,01
	(35,75-37,13)	(39,47-40,90)		(29,60-30,73)	(34,93-36,07)		(6,01-6,59)	(4,47-4,90)	
MT. Segunda línea	29,56	39,41	p < 0,01	25,05	35,24	p < 0,01	4,5	4,17	NS
	(28,92-30,20)	(38,67-40,15)		(24,47-25,62)	(34,63-35,85)		(4,26-4,75)	(3,98-4,36)	
PQT. Segunda línea	47,20	48,22	NS	38,3	38,18	NS	9,16	10,03	NS
	(46,14-48,26)	(46,03-50,41)		(37,42-39,19)	(36,71-39,66)		(8,56-9,75)	(9,15-10,90)	

Los resultados se expresan como porcentajes con su intervalo de confianza para cada una de las alternativas, así como la significación estadística observada. NS: diferencias estadísticamente no significativas.

Tabla 4. Resultados de efectividad. Tiempo para progresión (semanas)

	Tiempo para progresión (semanas)		
	Paclitaxel	Docetaxel	p
Global	21,89 (20,77-21,81)*	19,74 (19,21-20,26)	p < 0,01
	1.630**	1.444	
Monoterapia	16,85 (16,6-17,1)	18,20 (17,79-18,61)	p < 0,01
	1.286	1.351	
Poliquimioterapia ...	37,85 (36,81-38,99)	42,58 (40,1-45,06)	p < 0,01
	344	93	

Los resultados se expresan en semanas, así como la significación estadística observada. *: intervalo de confianza para cada una de las alternativas. **: número de pacientes.

cen más notorias cuando se comparan los esquemas con poliquimioterapia como tratamientos de primera elección (paclitaxel: 48,03%; docetaxel: 69,08%), y entre los esquemas de monoterapia como tratamientos de segunda elección (paclitaxel: 25,05%; docetaxel: 35,24%). Se ha observado un mayor porcentaje de RC en tratamiento de primera elección tras la administración de los esquemas que contienen paclitaxel (14,03 frente a 9,32). Esta diferencia viene determinada por la mayor efectividad observada en los esquemas de P.PQT-1 frente al D.PQT-1 (15,43 frente a 9,22).

El porcentaje de RC obtenido tras la administración de los tratamientos de segunda línea es de 6,30 y 4,68 para el paclitaxel y docetaxel, respectivamente. Sin embargo, no se han observado diferencias entre D.MQT-2 frente a P.MQT-2 y entre D.PQT-2 y P.PQT-2.

En la tabla 4 se muestra los TPE obtenidos para cada una de las opciones. Sin embargo, en muchos de los artículos revisados este factor no se evaluó. Debido a la reducida validez externa que se obtendría al evaluar el TPE según la línea de tratamiento sólo se obtuvieron los resultados en monoterapia, poliquimioterapia y global (monoterapia + poliquimioterapia), apareciendo diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. El docetaxel presentó TPE superiores, tanto en monoterapia (18,20 frente a 16,85) como en poliquimioterapia (42,58% frente a 37,85%). No obstante, se observa un TPE superior para el paclitaxel cuando nos referimos a los resultados de forma global (21,89 frente a 19,74); esta aparente contradicción se debe fundamentalmente a la diferencia en el número de pacientes evaluados en cada una de las diferentes opciones.

En la tabla 5 se muestra el resultado del estudio coste-efectividad. Se han clasificado los resultados según la unidad de medida de la efectividad, comparándose la opción de referencia (definida como más económica) frente al resto de opciones existentes, tanto en monoterapia como poliquimioterapia. Los resultados reflejan que la opción de poliquimioterapia con docetaxel (D.PQT-1 y D.PQT-2) es la opción de referencia en la mayoría de los casos, siendo también la que presenta una mejor relación coste-efectividad debido a su menor coste y a su elevada efectividad. Al considerar la efectividad en los tratamientos de primera elección como RC, la elección del tratamiento P.PQT-1 supondría un incremento de 6.513.075 pesetas por unidad de efectividad respecto al D.PQT-1.

Análisis de sensibilidad

Variación de los costes

Variación del coste de los esquemas en monoterapia

Para el cálculo de los costes de los esquemas de monoterapia se han escogido las dosis intermedias de 75 mg/m²

Tabla 5. Resultados del estudio farmacoeconómico. Cálculo de la relación coste-efectividad y coste efectividad incremental

	Coste	Respuesta objetiva		Respuesta parcial		Respuesta completa	
		Coste/efectividad	ΔC/ΔE	Coste/efectividad	ΔC/ΔE	Coste/efectividad	ΔC/ΔE
Primera línea							
— D. MQT-1 ...	908.862	1.568.355	NP	1.871.241	NP	9.699.701	NP
— D. PQT-1	851.256	1.087.033	Referencia	1.232.275	Referencia	9.232.711	Referencia
— P. MQT-1	1.269.000	2.507.905	NP	2.995.750	NP	15.400.485	NP
— P. PQT-1	1.255.718	1.965.744	NP	2.614.445	NP	8.138.159	6.513.075*
Segunda línea							
— D. MQT-2 ...	908.862	2.306.171	NP	2.579.063	NP	21.795.251	NP
— D. PQT-2	851.256	1.765.358	Referencia	2.229.586	Referencia	8.487.098	Referencia
— P. MQT-2	1.269.000	4.292.963	NP	5.065.868	NP	28.200.000	NP
— P. PQT-2	1.255.718	2.660.419	NP	3.278.637	NP	13.708.711	NP

Referencia: es la opción considerada de referencia por ser económicamente más rentable, independientemente de su efectividad. NP: no procede realizar el análisis ΔC/ΔE, ya que dicha opción es económicamente más cara y con una efectividad igual o inferior a la considerada de referencia. *: incremento del coste por unidad de efectividad que supondría elegir dicha opción respecto a la considerada de referencia. Todos los parámetros se han determinado para 100 individuos (coste y efectividad).

para el docetaxel y de 175 mg/m² para el paclitaxel al ser pautas realistas, conservadoras y de amplia utilización en nuestro centro hospitalario. Partiendo de esta base, los costes de tratamiento para D.MQT y P.MQT son, respectivamente, 908.862 y 1.269.000 pesetas por paciente. Para que el coste de ambos esquemas fuese similar la dosis de docetaxel se debería incrementar 30 mg/m² (aproximadamente el 40% de la dosis), hasta alcanzar una dosis de 105 mg/m² (la dosis máxima observada en los artículos revisados es de 100 mg/m² por ciclo). Esta pauta supondría un coste de 1.270.000 pesetas, por lo que en este caso, desde el punto de vista económico, ambos esquemas serían similares y el parámetro de coste no influiría en la valoración comparativa de ambos esquemas, siendo el factor determinante la efectividad.

Otra posibilidad sería disminuir el coste de los esquemas de P.MQT hasta converger con el de D.MQT. En este caso se tendría que reducir un 30% la dosis de paclitaxel hasta alcanzar una pauta de dosificación de 125 mg/m², siendo el coste atribuible de 905.250 pesetas. Esta dosificación en P.MQT es sensiblemente inferior a la encontrada en la mayoría de los estudios revisados, así como a la utilizada en nuestro centro para esta indicación.

En ambos casos se considera que no existe variación de efectividad al modificar la dosis, por lo que se mantendría la preferencia del esquema D.MQT frente al P.MQT como las más efectiva. La efectividad en los tratamientos de segunda línea, medida como RC, sería similar entre ambas opciones.

Aumento en el número de ciclos

En este estudio se ha considerado el mismo número de ciclos para ambos esquemas, independientemente de la línea de tratamiento. Sin embargo, la realidad puede ser diferente. Así pues, se recomienda la administración de quimioterapia hasta que se observe progresión de la enfermedad (TPE) o, en algunos casos, hasta que aparece la primera respuesta.

En nuestro estudio el TPE es superior para el D.PQT (42,58 frente a 37,85 semanas), aunque los resultados globales no muestran diferencias clínicamente significativas. Por otra parte, la frecuencia de administración de ambos esquemas es de veintiuno-veintiocho días; por tanto, al considerar el TPE, a los pacientes con D.PQT se les podría administrar, en principio, un ciclo más. En este caso el coste por paciente sería de 1.060.339 pesetas, manteniéndose todavía como la opción más rentable desde el punto de vista económico (independientemente de la efectividad atribuible). Para que se igualasen costes entre las dos opciones debería obtenerse una variación en el TPE para el docetaxel superior a las seis a ocho semanas, dependiendo de la frecuencia de administración e independientemente del posible incremento de efectividad.

Aumento en el coste de la poliquimioterapia

Los costes calculados para D.PQT y P.PQT son costes medios obtenidos a partir de los costes individualizados

para cada uno de los diferentes esquemas revisados. Por este motivo la particularización en uno de estos esquemas puede llevar consigo la obtención de unos costes más favorables respecto al valor medio considerado. Éste es el caso del paclitaxel/cisplatino, que representa entre el 83-56% del coste medio de la poliquimioterapia, según las dosis elegidas, y el paclitaxel/vinorelbina, que representa el 83% del mismo. Los esquemas de paclitaxel que sobrepasan el coste del P.PQT calculado (1.255.718 pesetas) son paclitaxel/adriamicina (incremento en el coste entre el 6-49%, según dosis), paclitaxel/epirrubicina (incremento del 10%), paclitaxel/5-FU a altas dosis (incremento del 12%). Las combinaciones de paclitaxel/5-FU a bajas dosis representan entre el 81-100% del coste medio obtenido para la poliquimioterapia.

La elección del esquema D.PQT-I frente al esquema paclitaxel 90 mg/m²/cisplatino 60 mg/m² (esquema más económico con paclitaxel, con un coste de 707.838 pesetas) en tratamiento de primera elección supondría un coste incremental entre 993.887 y 681.320 pesetas por unidad extra de efectividad para la RO y RP, respectivamente.

El esquema paclitaxel 90 mg/m²/cisplatino 60 mg/m² se consideraría de referencia en los tratamientos de segunda elección, independientemente de la unidad de efectividad utilizada o cuando la RC se utilice como medida de efectividad en los tratamientos de primera elección.

En caso del docetaxel, la particularización en un determinado esquema también podrían hacer variar los costes considerados en el análisis principal. Los esquemas formados por combinación de docetaxel/adriamicina (dosis bajas), docetaxel/vinorelbina o docetaxel/5-FU reducen el coste de la poliquimioterapia al 93, 92 y 57-86%, respectivamente, mientras que el esquema docetaxel/adriamicina a dosis elevadas supone un incremento del 13% en el coste de la D.PQT, que sigue siendo más económica que la alternativa con paclitaxel.

Únicamente la combinación docetaxel/gencitabina es más costosa que la P.PQT, por lo que la elección de esta pauta supondría recalcular los resultados obtenidos.

Si se mantuviese la efectividad, las opciones con D.PQT debería considerarse de referencia en la mayoría de las ocasiones.

Coste de tratamiento de la toxicidad

El coste diferencial asociado al tratamiento de las reacciones adversas del paclitaxel y docetaxel viene condicionado por sus diferentes perfiles toxicológicos.

La principal toxicidad asociada a los esquemas con paclitaxel y docetaxel es la presencia de neutropenia, aunque la frecuencia y gravedad de la misma difieren según el tipo de taxano empleado. El docetaxel se asocia a neutropenias más graves y de menor duración. La frecuencia de aparición de neutropenia en pacientes tratados con paclitaxel depende de la duración de la administración, siendo más habitual con la utilización de

perfusiones de veinticuatro horas respecto a las perfusiones de tres horas.

El tratamiento de la neutropenia presenta diversos planteamientos terapéuticos, desde la profilaxis con factores de crecimiento hematopoyético a todos los pacientes hasta la administración sólo en los pacientes que desarrollen cuadros neutropénicos. En el primer caso no se observarán diferencias en los costes asociados al mismo, pues todos los pacientes recibirían dicho tratamiento. El incremento de coste que se experimentaría en el segundo caso vendrá determinado por la diferencia en la frecuencia de aparición de neutropenia con cada taxano. En los esquemas con paclitaxel la frecuencia de aparición de neutropenia por ciclo oscila entre un 70-90% (127), mientras que con docetaxel varía entre el 80-100% (1, 128). Así pues, la diferencia entre ambos esquemas no supera el 20%. Por tanto, el coste diferencial asociado al tratamiento de la neutropenia será, considerando la administración de 300 µg/día, de G-CSF × diez días, de 20.200 pesetas por ciclo (121.200 pesetas por tratamiento).

El mayor incremento en el coste de las opciones con docetaxel es debido al tratamiento de la neutropenia febril, cuya frecuencia de aparición es del 12,5% para los esquemas con paclitaxel frente al 22% en los esquemas con docetaxel (129). En estos casos, junto con la administración de los factores de crecimiento hematopoyéticos, se recomienda la administración de (130): un aminoglucósido (por ejemplo, amikacina, 500 mg/doce horas o 1 g/veinticuatro horas) más un betalactámico antipseudomonas (por ejemplo, ceftazidima, 2 g/ocho horas). Si se sospecha la presencia de estafilocos se aconseja añadir vancomicina (1 g/doce horas). Ante una posible infección fúngica se debe utilizar anfotericina B. Además, el coste del tratamiento puede variar, dependiendo de las posibles complicaciones existentes, así como por la mayor o menor duración del mismo. Así pues, para una media de diez días de tratamiento éste puede oscilar entre las 57.000 hasta las 113.900 pesetas. A este valor habría que añadirle el coste asociado a la estancia, que en nuestro centro es de 34.667 pesetas en la sala de oncología (coste estancia medio en oncología sin el coste de farmacia) (6), obteniendo un gasto global entre 403.670 a 460.570 pesetas. Por tanto, el coste diferencial, atribuible al tratamiento con antibióticos, por paciente/ciclo oscilaría entre 242.202-276.342 pesetas.

Teniendo en cuenta el incremento de los costes atribuible al tratamiento con factores de crecimiento y con antibióticos para el tratamiento de la neutropenia febril, a los esquemas con docetaxel el coste final oscilaría entre 1.214.658 (D.PQT) y 1.272.264 pesetas (D.MQT), similares a los obtenidos para el paclitaxel (1.269.000 y 1.255.000 pesetas para el P.MQT y P.PQT, respectivamente).

Así, cuando la efectividad se mide como RC en tratamiento de primera elección, la elección de la mejor opción con paclitaxel (P.PQT) frente a la mejor opción con docetaxel (D.PQT), supondría un incremento del

coste por unidad extra de efectividad de 649.629 pesetas. En el resto de casos la opción D.PQT se mantendría como la opción más coste-efectiva.

Otros efectos adversos que pueden observarse tras la administración de los diferentes esquemas son retención hídrica en el caso de docetaxel o presencia de cardiotoxicidad o neurotoxicidad en el caso del paclitaxel (5, 128, 129). Sin embargo, la repercusión de los mismos sobre los costes totales no es significativa. Así, mientras que el coste asociado al tratamiento de la retención de fluidos es bajo (dexametasona), el incremento de los costes asociados al tratamiento de la cardiotoxicidad y neurotoxicidad producidas por paclitaxel se traduciría en una mayor diferencia de costes entre ambos esquemas a favor del docetaxel.

Variaciones en los resultados de efectividad

Aumento de un 10% la efectividad del paclitaxel

Se consideró un aumento del 10% en la efectividad del mejor esquema de paclitaxel (P.PQT) tanto para tratamientos de primera como de segunda línea. Así pues, la RO y RP fijada en tratamiento de primera línea sería del 73,88 y del 58,03%, respectivamente, siendo todavía inferior a los resultados obtenidos con la opción de referencia (D.PQT). Sin embargo, la frecuencia de RC ascendería al 25,43% frente al 9,22% del D.PQT, por lo que la elección de la pauta con paclitaxel supondría un incremento del coste por unidad extra de efectividad de 2.495.138 pesetas. La elección del esquema P.PQT-2 supondría una efectividad del 57,20, 48,3 y 19,16% para la RO, RP y RC, respectivamente, lo que supondría un incremento de coste por unidad extra de efectividad entre 3.996.660 y 4.504.031 pesetas según la unidad de efectividad considerada.

Consideración de la efectividad y coste para un determinado esquema de poliquimioterapia

Los datos empleados en el análisis principal son valores medios de efectividad, ponderados por el número de pacientes. No obstante, los esquemas de poliquimioterapia tienen distinta efectividad. Los esquemas con paclitaxel que poseen una mayor efectividad son la combinación paclitaxel/antraciclinas (adriamicina o epirubicina) y el paclitaxel/cisplatino. La asociación docetaxel/antraciclinas es el esquema de poliquimioterapia con docetaxel de una mayor efectividad. Únicamente se han considerado en la particularización de los esquemas aquellos que mostraban una efectividad superior o similar a la media ponderada. Además éstos debían haber sido revisados en dos o más ensayos (tabla 6).

La efectividad de la combinación paclitaxel (90 mg/m²) y cisplatino (60 mg/m²) es inferior a la observada con el D.PQT; sin embargo, supone un coste inferior al del docetaxel. La elección de los esquemas con doceta-

Tabla 6. Esquemas de poliquimioterapia, tanto con docetaxel como con paclitaxel, que presentan una mayor efectividad

	Tratamiento de primera elección			Tratamiento de segunda elección		
	RO	RP	RC	RO	RP	RC
Paclitaxel/antraciclina*	75,86 (74,49-72,24)	54,18 (52,96-55,41)	21,67	56,77 (54,20-59,28)	40,75 (39,11-42,39)	16,01 (14,42-17,61)
Paclitaxel/adriamicina	77,09 (75,62-78,57)	51,99 (50,63-53,35)	26,08 (24,21-7,95)	69,5 (66,66-72,93)	50,63 (50,18-51,08)	18,86 (15,87-21,86)
Paclitaxel/epirubicina	71,03 (67,6-74,43)	61,52 (59,3-63,7)	9,50 (8,3-10,64)	47,7 (46,8-48,6)	33,76 (33,02-34,36)	14 (12,38-5,6)
Paclitaxel/cisplatino	62,76 (60,72-64,8)	48,50 (47,04-49,96)	14,26 (13,37-15,14)	47,28 (45,3-49,27)	36,58 (35,24-37,9)	10,70 (9,39-12,00)
Docetaxel/antraciclina	79,27 (78,39-80,15)	75,18 (73,27-77,09)	3,27 (2,63-3,90)	NR	NR	NR

*Engloba los resultados de los esquemas paclitaxel/adriamicina y paclitaxel/epirubicina. NR: no se disponen de datos para este esquema como tratamiento de segunda elección.

xel supondría un incremento del coste por unidad de efectividad que oscilaría entre 696.800-922.302 pesetas, según la unidad de efectividad considerada (RP y RO, respectivamente) en tratamiento de primera línea. En el resto de situaciones el esquema de elección sería la combinación de paclitaxel y cisplatino, ya que ésta sería la opción de referencia. Sin embargo, al considerar el mismo esquema a dosis altas (paclitaxel: 135 mg/m², y cisplatino: 75 mg/m²) el coste del mismo sería de 1.047.024 pesetas. Este coste es superior al obtenido para el docetaxel, con una efectividad ligeramente inferior, por lo que el esquema de elección sería el de D.PQT.

Del mismo modo que se han evaluado los diferentes esquemas de paclitaxel, se realizó con el docetaxel, observándose mejores resultados con la combinación de docetaxel y antraciclina, con una RO del 79,27%, RP 75,18% y con una RC del 3,27% inferior a la media calculada como tratamiento de primera línea. El coste variará dependiendo de las dosis utilizadas, así el coste del esquema compuesto por docetaxel (60 mg/m²) y adriamicina (60 mg/m²) es inferior al ponderado, mientras que el coste supera el obtenido para el D.PQT cuando la dosificación es de 75 y 50 mg/m² para el docetaxel y la adriamicina, respectivamente (coste esquema: 963.444 pesetas). Sin embargo, el coste asociado a esta última pauta es inferior a la considerada para el P.PQT, por lo que independientemente de la pauta utilizada se mantendrían las condiciones del análisis principal. En la tabla 7 se recogen los resultados más significativos del análisis de sensibilidad.

DISCUSIÓN

La utilización de quimioterapia sistémica en el tratamiento del cáncer de mama ha reducido la incidencia de recidivas y aumentado la supervivencia en los estadios iniciales de la enfermedad (1, 3). No obstante, los pacientes con enfermedad metastásica o diseminada no

han visto mejorada su supervivencia, cuya mediana se sitúa en dos años. El tratamiento del CMM es esencialmente paliativo y el objetivo final es la reducción de la sintomatología, el disconfort y la morbilidad asociada.

La incorporación de los taxanos al arsenal farmacoterapéutico se ha visto favorecido por los prometedores resultados obtenidos en ensayos clínicos de pacientes con CMM. Sin embargo, el elevado coste de adquisición de estos fármacos requiere una adecuada valoración y ponderación tanto de su efectividad como de los recursos necesarios para su inclusión, de forma estandarizada, en los diferentes esquemas quimioterápicos.

La necesidad de seleccionar un determinado taxano, paclitaxel o docetaxel requiere realizar una adecuada evaluación de ambos fármacos que nos permita elegir la opción farmacoterapéutica más eficiente.

La principal dificultad para la valoración de su efectividad es la ausencia de estudios que recojan como resultado del tratamiento la supervivencia como indicador final, por lo que tenemos que limitarnos a indicadores surrogados como la respuesta objetiva y cuyo impacto sobre la mayor o menor supervivencia no está bien definida. Diversos estudios coste-efectividad utilizan indicadores intermedios para medir los efectos sobre la salud, ya que éstos están relacionados de forma implícita o explícita con un objetivo a más largo plazo. Este tipo de indicadores presenta la ventaja de que son fácilmente objetivables, aunque permitan comparaciones muy limitadas.

La diferencia temporal respecto al período de aparición entre ambos fármacos se pone de manifiesto en nuestro estudio al comparar el número de trabajos revisados, así como de pacientes englobados en cada grupo. Esta diferencia podría falsear los resultados globales (tratamiento de primera o segunda elección), ya que diferencias escasas de una opción sobre la otra pueden compensarse por el mayor número de pacientes. Así, por ejemplo, el índice de RC obtenido en tratamientos de segunda elección es para la opción P.MQT del 4,5% y para

Tabla 7. Resultados del análisis de sensibilidad

	Tratamiento de primera elección			Tratamiento de segunda elección		
	RO	RP	RC	RO	RP	RC
Variación de costes						
— Monoterapia*						
• Aumento 30% dosis de docetaxel	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT
• Disminución 30% dosis de paclitaxel	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT	D.MQT
— Poliquimioterapia ¹						
• Disminución coste P.PQT (P/C)	993.887 ³	681.320 ³	P/C	P/C	P/C	P/C
• Disminución coste D.PQT ²	D.PQT	D.PQT	7.455.008 ⁴	D.PQT	D.PQT	D.PQT
— Aumento número ciclos (TPE)	D.PQT	D.PQT	3.146.199 ⁴	D.PQT	D.PQT	D.PQT
— Incremento coste asociado a toxicidad	D.PQT	D.PQT	649.269 ⁴	D.PQT	D.PQT	D.PQT
Variación efectividad						
— Aumento 10% efectividad paclitaxel	D.PQT	D.PQT	2.495.138 ⁴	4.504.031 ⁴	3.996.660 ⁴	4.430.032 ⁴
Variación coste/efectividad						
— Paclitaxel 90 mg/m ² + cisplatino 60 mg/m ²	922.302 ³	696.880 ³	P/C	P/C	P/C	P/C
— Paclitaxel 175 mg/m ² + adriamicina 60 mg/m ²	D.PQT	D.PQT	2.868.754 ⁴	2.272.894 ⁵	3.884.915 ⁵	5.017.344 ⁵
— Paclitaxel 175 mg/m ² + epirubicina 60 mg/m ²	D.PQT	D.PQT	D.PQT	D.PQT	D.PQT	13.477.934 ⁶

¹El análisis se ha realizado entre opciones similares, ya sea en monoterapia o en poliquimioterapia, manteniendo la efectividad considerada en el análisis principal para cada opción. ²Los esquemas que cumplen esta condición (coste inferior al coste medio de la D.PQT) son: docetaxel/adriamicina a dosis bajas, docetaxel/vinorelbina o docetaxel/fluoracilo. ³Coste por unidad extra de efectividad que debería pagarse si se eligiese la opción D.PQT frente al P/C (paclitaxel 90 mg/m² + cisplatino 60 mg/m²). ⁴Coste por unidad extra de efectividad que debería pagarse si se eligiese la opción P.PQT frente al D.PQT. ⁵Coste por unidad extra de efectividad que debería pagarse si se eligiese la opción paclitaxel + adriamicina frente al D.PQT. ⁶Coste por unidad extra de efectividad que debería pagarse si se eligiese la opción paclitaxel/epirubicina frente al D.PQT.

el P.PQT del 9,16%, mientras que para la opción del D.MQT es del 4,17% y la del D.PQT es del 10,03%; sin embargo, los resultados globales son del 6,30% para los esquemas con paclitaxel frente al 4,68% de los esquemas con docetaxel. Esta diferencia viene determinada al ponderar por el número de pacientes, teniendo más peso en el resultado final, el grupo de tratamiento que incorpora un mayor número de pacientes. La medida de los índices de respuesta queda reflejada de forma más consistente cuando la comparación se realiza como grupos independientes entre los diferentes esquemas dentro de una misma línea de tratamiento.

Como se observa en las tablas 2 y 3, el principal elemento que determina el coste de cada esquema es el derivado de la adquisición del paclitaxel o docetaxel, ya que independientemente de los esquemas, en la mayoría de ellos más del 90% del coste es atribuido a los taxanos. Por tanto, el mayor o menor coste de un determinado esquema estará en función de la dosis del paclitaxel o docetaxel. De esta forma los esquemas de poliquimioterapia, donde la dosificación de los taxanos es inferior, son claramente más económicos que los esquemas de monoterapia.

La dosis utilizada en poliquimioterapia varía entre 60-75 mg/m², mientras que en el paclitaxel varía en la mayoría de los casos entre 135-175 mg/m², llegando raramente a los 200 mg/m². De la misma forma, las dosis utilizadas en monoterapia varían entre los diferentes es-

tudios; así, en el caso del docetaxel existen dos tendencias, mientras que en Estados Unidos se tiende a utilizar dosis de 100 mg/m², en Japón es de 70 mg/m², siendo ésta una dosificación más conservadora (129). Se ha observado que con dosis altas se obtienen respuestas ligeramente superiores, pero que vienen acompañadas de toxicidad grave (mayor índice de neutropenias en grado 4, así como de neutropenias febriles) que pueden comprometer el seguimiento del tratamiento, mientras que con dosis inferiores se obtienen un menor índice de reacciones adversas (5, 129, 131).

Por otra parte, aunque el coste por miligramo de docetaxel es más elevado (1.185,8 frente a 709,9 pesetas), la mayor dosificación del paclitaxel hace a estos esquemas más caros. Esto determina que independientemente de la efectividad, los esquemas más rentables sean, en principio, los D.PQT.

En el análisis de sensibilidad queda reflejada la gran importancia que adquiere el coste, sobre todo en tratamientos de segunda línea, donde los resultados de efectividad son similares. De estos resultados se desprende que futuros cambios en los costes de adquisición de ambos fármacos pueden hacer variar las conclusiones obtenidas en nuestro estudio.

Los resultados de efectividad obtenidos en nuestro estudio muestran una mayor frecuencia tanto de respuestas objetivas y parciales con la administración de docetaxel, pero con una menor tasa de respuestas com-

pletas. Una de las conclusiones que se derivan del estudio es el alto índice de respuestas que se obtienen cuando se administran en pacientes resistentes a antraciclinas (tratamiento de segunda elección).

Estos resultados de efectividad, sobre todo cuando se determina como RO o RP, unido a sus costes asociados, hacen de los esquemas con docetaxel, principalmente el D.PQT, como la opción más coste-efectiva. Sin embargo, en el tratamiento de segunda línea no se observan diferencias significativas en la efectividad de los tratamientos. Por ello, las variaciones en los costes (por modificación de los precios de adquisición o de las pautas de dosificación), en las características de cada uno de los fármacos (farmacocinéticas, farmacodinámicas o toxicológicas) o en la evaluación de otros factores no recogidos en este estudio (calidad de vida o supervivencia) pueden ser determinantes en el proceso de selección.

El estudio muestra una mayor efectividad con los esquemas de poliquimioterapia tanto para la opción del paclitaxel como para el docetaxel. Por otra parte, este tipo de administración puede modificar el perfil de seguridad observado. Así, se ha observado que la administración conjunta del paclitaxel (en primer lugar) con la adriamicina potencia considerablemente la cardiotoxicidad del esquema debido a una disminución del aclaramiento de la adriamicina. Se ha intentado cambiar la adriamicina por la epirrubina con el fin de disminuir la cardiotoxicidad del esquema; sin embargo, esta variación también ha determinado una disminución de la efectividad. Esta interacción no se ha puesto de manifiesto en los esquemas con docetaxel y adriamicina (5, 129).

En la combinación paclitaxel/cisplatino se ha observado un incremento considerable de la neurotoxicidad, siendo en algunos casos dosis limitante, no apareciendo cuando se emplea el docetaxel a las dosis habituales (5).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio deben evaluarse dentro del contexto donde se ha realizado. Entre sus limitaciones se encuentran las diferencias del tamaño muestral de cada grupo, motivado por su diferencia temporal de aparición, así como la falta de un esquema de administración consensuado. Otro aspecto importante que puede afectar la robustez de los resultados obtenidos radica en la falta de ensayos clínicos comparativos directos entre el paclitaxel y el docetaxel. Además existen pocos ensayos clínicos que comparan ambos fármacos en monoterapia con un control común, la adriamicina (26, 27, 30, 70, 72). La respuesta del paclitaxel es similar a la obtenida con la adriamicina; sin embargo, la respuesta obtenida con el docetaxel era superior a la obtenida con la adriamicina en monoterapia. Por otra parte, la información disponible sobre cada uno de los taxanos es otro factor que puede afectar la consistencia de los resultados. Así pues, la aparición más tardía del docetaxel puede ser el motivo de la menor documentación existente sobre sus potenciales combinaciones, interacciones o toxicidades.

En conclusión, parece ser que la opción del docetaxel (D.PQT) es más coste-efectiva, y se presenta como la opción de referencia en la mayoría de los casos. Sin embargo, es necesario la realización de estudios compa-

rativos directos entre ambos fármacos, así como la evaluación de determinados indicadores finales de efectividad como la supervivencia (mayor número de respuestas) o la calidad de vida (menor número de reacciones adversas) para facilitar el proceso de selección de una determinada opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tankanow M. Docetaxel: a taxoid for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:1777-91.
2. De Valeriola D, Awada A, Roy JA, Di Leo A, Biganzzi L, Piccart M. Breast cancer therapies in development. A review of their pharmacology and clinical potential. *Drugs* 1997.
3. Bleiberg H. Role of chemotherapy for advanced colorectal cancer: A new opportunities. *Semin Oncol* 1996;23(1 Supl 3):42-50.
4. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer. Current guidelines and future prospects for drug therapy. *Drugs* 1997;53:593-607.
5. Eisenhauer E, Vermoken JB. The taxoids: comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1998;55:5-30.
6. Sistema de Información Económica (SIE). Hospital Clínico Universitario; 1999.
7. Huidis CA, Seidman AD, Crown JP. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:58-65.
8. Adachi I, Watanabe T, Takashima S. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73:210-6.
9. Fumoleau P, Chevalier B, Kerbrat P. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996;7:165-71.
10. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins BP. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer. A phase II study of the National Cancer Institute of Canada. *Clinical Trials Group. J Clin Oncol* 1996;14:422-8.
11. Dieras V, Chevallier B, Kerbrat P. A multicentre phase II study of docetaxel 75 mg/m² as first line chemotherapy for patients with advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1996;74:650-6.
12. Hunnik W, Dubbelman R, Hiemstre A, et al. Phase I study of docetaxel alternating with epirubicin and cyclophosphamide in an escalated and accelerated schedule by the concomitant use of lenogastim. *Proc ASCO* 1996;15:Abs 229.
13. Kouroussis C, Androulakis N, Kakalyris S. Dose escalation study of docetaxel in combination with mitoxantrone as first line treatment in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:862-9.
14. Bourgenois H, Gruia G, Dieras V, et al. Docetaxel (D) in combination with doxorubicin (Dx) as 1st line

- CT of metastatic breast cancer (MBC): a phase I dose finding study. Proc ASCO 1996;15:148.
15. Dieras V. Docetaxel combination with doxorubicin or vinorelbine. Eur J Cancer 1997;33(Supl 7):20-2.
 16. Fumoleau. Final results of a phase I dose finding and pharmacokinetic (PK) study of docetaxel in combination with vinorelbine in metastatic breast cancer. Ann Oncol 1996;7(Supl 5):126.
 17. Nabholz JM, Mackey J, Smylie M, Tonkin K. Taxane-based three-drug combination in metastatic and adjuvant treatment of breast cancer. Semin Oncol 1998;22(5 Supl 12):27-31.
 18. Reichman BS, Seidman AD, Crown JPA. Taxol and recombinant human granulocyte colony stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1993;11:1943-51.
 19. Seidman S, Hong S, Walton L. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1995;13:2575-81.
 20. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multi-center randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1858-67.
 21. Rees CN, Sinnott D, Lowdell C, English J, Coombes RC. A pilot study to evaluate paclitaxel (Taxol) as primary medical treatment for patients with inoperable stage III and IV breast carcinoma. Eur J Cancer 1996;32:2354-6.
 22. Davidson NG. Single agent paclitaxel as first line treatment of metastatic breast cancer: The British Experience. Semin Oncol 1996;23(5 Supl 11):6-10.
 23. Swain S, Hong S, Watson L. Phase II trial of paclitaxel (taxol) as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc ASCO 1995;14:Abs 227.
 24. Perrtz T, Sulkes A, Chollet P. A multicenter, randomized study of two schedules of paclitaxel in patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1995;345.
 25. Bishop JF, Dewar J, Tattersall MHN, et al. Taxol alone is equivalent to CMFP combination chemotherapy as frontline treatment in metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997(abst); 16:153.
 26. Paridaens R. Efficacy of paclitaxel or doxorubicin used as single agents in advanced breast cancer: a literature survey. Semin Oncol 1998;25(5 Supl 12):3-6.
 27. Sledge GW, Neuberger D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A + T) as first line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. Proc ASCO 1997;16:Abs 1.
 28. Gelmon KA, Tolcher A, O'Reilly, et al. A phase I/II study bi-weekly paclitaxel as first line treatment in metastatic breast cancer. Ann Oncol 1998;9:1247-49.
 29. Bonnetterre J, Tubiana HM, Chollet PH. Taxol (paclitaxel) 225 mg/m² by 3 hour infusion without G-CSF as a first line therapy in patients with metastatic breast cancer. Proc ASCO 1996;15:Abs 179.
 30. Piccart MT, Bruning P, Gamucci T, Klijin J, Roy J, Awada A, et al. An ongoing European organization for research and treatment of cancer crossover trial comparing single agent paclitaxel and doxorubicin as first and second line treatment of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996;23 (5 Supl 11):11-5.
 31. Fisherman JS. Phase I/II study of 72 hour infusional paclitaxel and doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14(3):774-82.
 32. Sledge GW, Rober T, Sparano A. Eastern Cooperative Oncology Group studies of paclitaxel and doxorubicin in advanced breast cancer. Semin Oncol 1996;22(3 Supl 6):105-8.
 33. Wasserheit C. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: an active regimen with limiting neurotoxicity. J Clin Oncol 1996;14:1993-9.
 34. Giani L. Paclitaxel by 3 hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. J Clin Oncol 1995;13:2688-99.
 35. Dombernovsky P, Gehl J, Jensen TP. Paclitaxel and doxorubicin, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Supl 1):13-8.
 36. Amadori D. A phase I/II study of paclitaxel and doxorubicin in the treatment of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Supl 1):19-23.
 37. Luck HJ. Interim Analysis of a phase II study of epirubicin and paclitaxel as first line in patients with metastatic breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(Supl 1):33-6.
 38. Conte PF. Activity and safety of epirubicin plus paclitaxel in advanced breast cancer. Semin Oncol 1996;23(1 Supl 1):28-32.
 39. Catimel G. Phase I study of paclitaxel and epirubicin in patients with metastatic breast cancer: a preliminary report on safety. Semin Oncol 1996;23 (1 Supl 1):24-7.
 40. Jacobs S, Stoller R, Earle M. Phase I study of sequential adriamycin and taxol with neupogen support in advanced breast cancer. Proc ASCO 1996;15:55.
 41. Gelmon K. Phase I/II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1185-91.
 42. Sparano J, Neuberger D, Glick J. A phase II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in patients with advanced breast carcinoma. Proc ASCO 1996;15: 121.
 43. Pérez EA. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first line chemotherapy for women with metastatic breast cancer (MBC): a North Central Cancer Treatment Group Trial. Proc ASCO 1998; 17:165(Abst):635.
 44. Paul DM. Paclitaxel and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer. Semin Oncol 1996;23(Supl 1):48-52.
 45. D'Andrea G, et al. Phase I study of escalating doses of edetrexate in combination with paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 1999;5:274-9.
 46. Sparano JA. Phase I trial of escalating dose of paclitaxel plus doxorubicin and dexzeroxane in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:880-6.

47. Papadimitriou, et al. Sequential administration of doxorubicin and paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination (CMF) in women with metastatic breast cancer. *Oncology* 1998;55:553-7.
48. Tortoriello A, Fachini G, Caponigro F, Santangelo M, Benassal G, Persico G, et al. Phase I/II study of paclitaxel and-vinorelbine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:91-7.
49. Sessa C. Dose finding study of paclitaxel and cyclophosphamide in women with advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5 Supl 17):52-7.
50. Ries F, Duhem C, Kleiber K, Dicorto M. Phase I/II clinical trial of epirubicin and paclitaxel followed by granulocyte colony stimulating factor in a 2-week schedule in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5 Supl 17):48-51.
51. Buzdar AU, Hortobagui GN, Asmar L. Prospective randomized trial of paclitaxel versus 5-fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide as induction therapy in patients with operable breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5 Supl 17):31-4.
52. Ibrahim, et al. Phase I study of vinorelbine (Navelbine) and paclitaxel by simultaneous 3-hour infusion for untreated metastatic breast cancer. *Proc Am Soc cancer Res* 1995;36:242.
53. Fountzilias G, et al. Paclitaxel and carboplatin as first line chemotherapy for advanced breast cancer. *Oncology* 1998;12:45-8.
54. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Jensen VB, Dombrowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer. Effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7:687-93.
55. Frasinetti GL. Paclitaxel plus doxorubicin in breast cancer. An Italian experience. *Semin Oncol* 1997;24(4 Supl 17):19-25.
56. Ezzat A, Radja MA, Berry J. A phase II trial of circadian time paclitaxel and cisplatin therapy in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1997;8:663-7.
57. Johnson DH, Paul D, Hande KR. Paclitaxel 5-fluorouracil and folinic acid in metastatic breast cancer BRE-26, a phase II trial. *Semin Oncol* 1997;24(1 Supl 3):22-5.
58. Panagos GE. Treatment of advanced and relapsing breast cancer with a combination of paclitaxel and mitoxantrone. South central hellenic Oncology group. *Semin Oncol* 1997;24(1 Supl 3):17-21.
59. Paul DM. Paclitaxel and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer: the US experience. *Semin Oncol* 1996;23(1 Supl 1):48-52.
60. Ten Bokkel Hunnik W, Prove AM, Piccart M, et al. A phase II trial of docetaxel (taxotere) in second line treatment with chemotherapy for advanced breast cancer. A study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:527-32.
61. O'Brien JM, Leonard RC, Barrett PJ, et al. Docetaxel in the community setting: an analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (taxotere) in the UK. UK Study Group. *Ann Oncol* 1999;10:205-10.
62. Archer CD, Lowdell C, Sinnett HD, English J, Khan S, Coombes RC. Docetaxel: response in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:816.
63. Bonnetterre J. A phase II trial of docetaxel in patients with anthracycline resistant metastatic breast cancer. *Br Cancer Res Treat* 1996;12(37 Supl 91):90.
64. Ravdin PM, Burris HA, Cook G. Phase II trials of docetaxel in advanced anthracycline resistant or antracedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2879-94.
65. Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2886-94.
66. Guastalla JP, Bonnetterre J, Fumoleau P, et al. A phase II trial of docetaxel in patients with anthracycline resistant metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(Supl 5):348.
67. Van Oosterom AT. Docetaxel (taxotere): an effective agent in the management of second line breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22(6 Supl 13):22-8.
68. Vorobiac D, Chasen M, Moeken R. Phase II trial of single agent docetaxel in previously treated patients with advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):185.
69. Trandafir L, Chahine A, Spiedman M, et al. Efficacy of taxotere in advanced breast cancer patients not eligible for further anthracycline. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):86.
70. Aapro M. Docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed alkylating chemotherapy: a preliminary report of the randomized phase III trial. *Semin Oncol* 1998;25(5 Supl 12):7-11.
71. Nabholz JM, Crown J. Phase III studies of single-agent docetaxel in patients with metastatic breast cancer who have progressed despite previous chemotherapy regimens: preliminary results. *Semin Oncol* 1998;25(6 Supl 13):4-9.
72. Chan S. Docetaxel vs doxorubicin in the metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy *Oncology Hunting* 1997;11(8 Supl 8):19-24.
73. Shapiro JD, Millward MJ, Rischu D, et al. Activity and toxicity of docetaxel (taxotere) in women with previously treated metastatic breast cancer. *Aust N Z J Med* 1997;27:40-4.
74. Piccart M. Docetaxel: a new defence in the management of breast cancer. *Anticancer Drug* 1995;6(Supl 4):7-11.
75. Mavrodis, Malamos N, Alexopoulos A. Salvage chemotherapy in anthracycline pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. Greek Breast Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1999;10:211-5.
76. Pronk LC. Phase I study on docetaxel and ifosfamide in patients with advanced solid tumor. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):1551.
77. Ando M, Watanabe T, Sasaki Y. A phase I trial of docetaxel and 5-day continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1937-43.

78. Mamouna E, Brown A, Fisher B, et al. 3 hour high dose taxol infusion in advanced breast cancer: An NSABP phase II study. *Proc ASCO* 1995;15 (Abst):206.
79. Vici P, Di Laure, Conti F. Paclitaxel activity in anthracycline refractory breast cancer patients. *Tumori* 1997;83:661.
80. Vermorken JB, et al. High dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy: a european Cancer Center trial. *Semin Oncol* 1995;22(4 Supl 8):16-22.
81. Gelmon KA. Biweekly paclitaxel in the treatment of patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22(5 Supl 12):117-23.
82. Seidman AD. Ninety six hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure: a phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1877-84.
83. Holmes FA. Update: the MD Anderson Cancer Center experience with paclitaxel in the management of breast carcinoma. *Semin Oncol* 1995;22(4 Supl 8):9-15.
84. Gianni L, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two dose by a 3 hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1169-75.
85. Geyer C, Green S, Moynour C, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with metastatic refractory carcinoma of the breast. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):92.
86. Currow D, d'Souza D, Clarke H, et al. Paclitaxel in heavily pretreated breast cancer. *Proc ASCO* 1995;14 (Abst):237.
87. Huidis C, Riccio L, Holmes P. Phase II study of semisynthetic paclitaxel in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:2198-202.
88. Bounous P, Delva R, Serini D, et al. Taxol (paclitaxel) 225 mg/m² by 3 hour infusion without G-CSF as a second line therapy in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A, Supl 5 (Abst):378.
89. Cognetti F, Aloe A, Nardi M, et al. Low activity of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer resistant to anthracyclines. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):227.
90. Dieras V. Phase II randomized study of paclitaxel versus mitomycin in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22(4 Supl 8):33-9.
91. Seidman AD, Reichman BS, Crown JPA. Paclitaxel as second and subsequent chemotherapy for metastatic breast cancer. Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995;13:1152-9.
92. Abrams JS, Vena DA, Baltz J, et al. Paclitaxel activity in heavily pretreated breast cancer: a National Cancer Institute Treatment Referral Center Trial. *J Clin Oncol* 1995;13:2056-65.
93. Hainsworth JD, Greco FA. Paclitaxel administered by 1-hour infusion. *Cancer* 1994;74:1377-82.
94. Wilson WH, Berg SL, Bryant G, et al. Paclitaxel in doxorubicin refractory or mitoxantrone refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96 hour infusion. *J Clin Oncol* 1994;12:1621-9.
95. Pugliese G. Paclitaxel in anthracycline treated breast cancer patients. *Oncol Resp* 1998;5:915-8.
96. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Bafaloukos D, Karakousis K, Dombros N. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 1996;32 A:47-51.
97. Murad A, Tinoco L, Schwartsmann G. Phase II trial of the use of taxol and ifosfamide in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):52.
98. Schwartsmann G, Menke C, Caleffi M. Phase II trial of taxol, doxorubicin plus G-CSF in patients with metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):168.
99. Di-Constanzo F, Sdrobolini A, Bilancia D. Phase I/II trial of mitoxantrone and taxol in advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):20.
100. Berry J, Ezzat A, El-Warith A. Sequential taxol/platinum; pilot in metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):243.
101. Browne MT, Kennedy T, Cummings F. Phase II study of sequential taxol and cisplatin for the treatment of metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):45.
102. McCaskill-Stevens W, Ansan R, Fisher W. Phase II study of biweekly cisplatin and paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):144.
103. Michelotti A. Paclitaxel in combination with vinorelbine in pretreated advanced breast cancer patients. *Semin Oncol* 1996;23:38-40.
104. Gardin G. Intensified regimen with paclitaxel and vinorelbine in metastatic breast cancer (MBC): A phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:97 (Abst):417.
105. Martin M. Paclitaxel plus vinorelbine in metastatic breast cancer patients with contraindications to receive anthracyclines. *Oncology* 1998;12(Supl 1):28-30.
106. Ellis GK, Gralow IR, Pierce HI, Williams MA, Livingston RB. Infusional paclitaxel and weekly vinorelbine chemotherapy with concurrent filgrastim for metastatic breast cancer: high complete response rate in a phase I-II study of doxorubicin treated patients. *J Clin Oncol* 1999;17:1407-12.
107. Frasci G. Weekly paclitaxel cisplatin administration with G-CSF support in advanced breast cancer. A phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:13-26.
108. Carmichael J, Jones A, Hutchinson T. A phase II trial of epirubicin plus paclitaxel in metastatic breast cancer United Kingdom Coordinaty Committee for Cancer Research Breast Cancer. *Semin Oncol* 1997;24(5 Supl 17):44-7.
109. Kohler V, Olbricht SS, Fuechsel G, Kettner E, Richler B, Ridwelski K. Weekly paclitaxel with epirubicin as second line therapy of metastatic breast cancer: results of a clinical phase II study. *Semin Oncol* 1997;24(5 Supl 17):40-3.
110. Frazein A, Wassenheir C, Hochster H. High rate of peripheral neuropathy may limit paclitaxel and cisplatin combination in women with advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1995;14(Abst):145.
111. Aravantinos G, Athanassiadas A, Giannakis T. Pa-

- clitaxel and carboplatin with G-CSF support in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 1996;32 A(Supl 2):48.
112. Tolcher AW. Paclitaxel complets with cyclophosphamide or cisplatin in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(Supl 1):37-43.
 113. Klaasen, et al. Weekly high-dose 24 h infused 5-FU plus leucovorin (HD5-FD/LV) in combination with paclitaxel (P) and cisplatin (C) in the first line treatment of emtastatic breast cancer (MBC): results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:177 (Abstract), 618.
 114. Kenedy M, Donehower M, Rowinsky E. Treatment of metastatic breast cancer with combination paclitaxel/cyclophosphamide. *Semin Oncol* 1995;22 (4 Supl 8):23-7.
 115. Hainsworth JD. Paclitaxel with mitoxantrone fluorouracil and high dose leucovorin in the treatment of metastatic breast cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996;14:1611-6.
 116. Zaniboni A, Guarinoni L, Distefano L. Taxol, folinic acid and fluorouracil as second line treatment for advanced breast cancer: a pilot study. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):202.
 117. Pagani O, Sessa C, de Jong. Dose finding study of taxol and cyclophosphamide in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31 A(Supl 5):48.
 118. Tkaczuk KH, Tait NS, Pearl P. Preliminary report of a phase II study with paclitaxel and ifosfamide in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996;7(Supl 1): (Abst) 324.
 119. Nicholson B, Paul D, Hande K. A phase II trial: paclitaxel 5-fluorouracil and leucovorin in metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15(Abst):72.
 120. Kourossis C, Kakolyris S, Cheras P. A preliminary report of an active salvage chemotherapy combining vinorelbine, paclitaxel and CDDP in anthracyclin resistant advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1996; 15 (Abst):258.
 121. Shilder LE, Albain KS, Hantel T. Phase I trial of taxol, ifosphamide, cisplatin in patients with solid tumors. *Proc ASCO* 1995;14(Abst):14.
 122. Luck HJ. Metastatic breast cancer: experience with the combination paclitaxel plus epirubicin. *Oncology-Huntingt* 1998;12(1 Supl 1):36-9.
 123. Ricardi F, Rosati G, et al. Phase III trial of paclitaxel (P) and cisplatin (CDDP) in patients with advanced breast cancer refractory to antracycline (A) therapy. *Eur J Cancer* 1997;33:(Supl 18) (abst) 714.
 124. Fountzilas G, Anthanassidis, et al. Paclitaxel by 3 h infusion and carboplatin in antracycline resistant advanced breast cancer. A phase II study conducted by th Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Cancer* 1997;33:1893-5.
 125. Conte PF, Baldini E, Michelloti A. Paclitaxel combinations as front line and salvage chemotherapy regimens in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(6 Supl 15):39.
 126. Tolcher AW, Cowan KH, Noone MH. Phase I study of paclitaxel in combination with cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14:95-102.
 127. Rodríguez L. Taxanos. Guía de prescripción. En: Díaz-Rubio E, Guillem V. *Oncología Médica*, 2.ª ed.; 1998.
 128. Fulton B, Spencer C. Docetaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastasis breast cancer. *Drugs* 1996;51:1075-92.
 129. Yee G. Cost-utility analysis of taxane therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54(Supl 2):S11-5.
 130. Pulido F, Salmerón O. Infecciones en el paciente inmunocomprometido. En: Ruiz C, Medina P, Valverde P, Sánchez MD, Satué JA, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*, 3.ª ed. Madrid: Egraf, 1997;319-26.
 131. Fumoleau P. Efficay and safety of docetaxel in clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54(Supl 2): S19-24.