

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom

Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

- **Version 2002:**
von Minckwitz
- **Version 2003–2009:**
**Dall / Fersis / Friedrichs / Harbeck / von
Minckwitz / Möbus / Schneeweiß /
Stickeler / Untch**
- **Version 2010:**
Loibl /Scharl

Chemotherapie

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

Oxford / AGO
LOE / GR

- Ein Überlebensvorteil wurde in einzelnen, neueren, prospektiv-randomisierten Studien nachgewiesen **1b**

- In retrospektiven Analysen klinischer Studien wurde eine Verlängerung des Überlebens über die Zeit gezeigt **2a**

Trials (2000 – 2007) with an Overall Survival Benefit (OS, Months) ($p < 0.05$); Superiority by p-Value (Wilcken N and Dear R, Eur J Cancer 44 (2008) 2218-2225)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

Author	Number of pat. (n)	Arm A	Arm B	OS A	OS B	p-value	Toxicity/QoL
Feher, O	410	Epirubicin	Gemcitabine	19.1	11.8	0.0004	Toxicity similar
O'Shaugnessy	511	Docetaxel/ Capecitabine	Docetaxel	14.5	11.5	0.0126	Arm A more toxic but trend to less decrease in QOL, Cost effective
Jassem, J	267	Doxorubicin/ paclitaxel	FAC	23.3	18.3	0.013	Arm A neutropenia Arm B emesis
Albain, KS	529	Paclitaxel/ gemcitabine	Paclitaxel	18.5	15.8	0.218	Arm A more toxic
Bontenbal, M	216	Docetaxel/ doxorubicin	FAC	22.6	16.2	0.019	Arm A more FN
Stockler, M	325	Intermittent or continuous capecitabine	CMF	22.0	18.0	0.02	Capecitabine HFS.CMF FN
Jones, S	449	Docetaxel	Paclitaxel	15.4	12.7	0.03	Docetaxel more toxic. QOL same
Icli, F	201	Oral etoposide/ cisplatin	Paclitaxel	14.0	9.5	0.039	Toxicity similar

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Prädiktive Faktoren

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

Therapie	Faktor	Oxford / AGO		
		LOE	GR	
Endokrine Therapie	Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Trastuzumab	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Bisphosphonate	Knochenmetastasen	1a	A	++

(andere biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

Palliative Chemotherapie Ziele

Oxford LOE 1b

GR A

AGO ++

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

Mono-Chemotherapie:

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - **Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

Poly-Chemotherapie:

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **Ausgeprägten Symptomen**
 - **Lebensbedrohlichen Metastasen**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zu sequentieller Gabe gleicher Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Palliative Chemotherapie

LoE 1c

GR A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten)**
- **Regelmäßige Beurteilung subjektiver und objektiver Toxizitäten, des PS und von Symptomen**
- **Dosierung entsprechend publizierten Protokollen**
- **Beurteilung der Tumorlast ca. alle 2 Monate**

Palliative Chemotherapie Dauer

Oxford / AGO
LOE GR

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

Solange wie therapeutischer Index positiv bleibt

- Therapie bis zum besten Ansprechen **2b B +**
- Therapie bis zur Progression **2b B +**
- Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression **2b^a B -**
- Therapiestopp bei **1c A ++**
 - Progression
 - Nicht zu beherrschender Toxizität

Maintenance Chemotherapy (in pts with cCR, cPR, cSD) versus Not (Randomized Trials with ≥ 100 pts., (a)= Abstract)

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	line	induction	status	therapy	control-arm	TTP/PFS (Mo)	OS (Mo)	tox	source
Intermitten vs continue									
100	1	VA(E)CMx MMcx6	\geq NC	VA(E)CMx MMc	nil	10 vs 7	ns	↑	Gregory 1997
Maintenance therapy vs not									
145	1	CAFx6	\geq NC	CMF	nil	9vs 3	ns	↑	Muss 1991
141	1	A based x6	CR	CMFTPH	nil	19 vs 8	ns	↑	Falkson 1998
184	1	CA(M)F x4- 6	\geq PR	CMF x 24	HD-CaTh x1	ns	ns	↓→	Stadtmauer 2000 /2003(a)
204	1	CMF		CMF	No treatment	5.2 vs 3.5	ns	↓	Nooij 2003
Improvement of OS in metastatic breast cancer									
640	m						↑		Gennari 2005
834	m								Giordano 2004

C, Cyclophosphamide; Ca, Capecitabine; D, Docetaxel; F, Fluorouracil; M, Methotrexat; Mc, Mitomycin; Mn, Melphalan; Mo, month; n, eligible ptst.; ND, not done; ns, not signifikant; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, Paclitaxel; PLDD, pegylated liposomal Doxorubicin; QoL, quality of life; TTP, time to progression; V, Vinorelbin; Vb, Vinblastin, G, Gemcitabine, E, Epirubicin

† Anthrazyklin-pretreated

Palliative Chemotherapie Substanzwahl

AGO: ++

Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von:

- **Erwartung der Patientin**
- **Gesundheitszustand und Alter**
- **Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen**
- **Tumorbiologie**
- **Kombination mit „Biologicals“**
- **Vorangegangenen Therapien**

Palliative Chemotherapie

Erstlinienbehandlung

Oxford / AGO
LOE / GR

Mono-Therapie:

➤ Doxo, Epi, Mitoxantron (A), liposomales A _(lip)	1b	A	++
➤ Docetaxel (q3w), Paclitaxel (q1w) (T)	1b	A	++
➤ Vinorelbin	3b	B	+
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	+
➤ Capecitabin	2b	B	+

Poly-Chemotherapie:

➤ A + T	1b	A	++
➤ Pac + Cap	2b ^(a)	B	+
➤ Doc + Cap nach adj. A	1b	A	+
➤ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
➤ (F) + A + C or A _{lip} + C	1b	B	++
➤ CMF(1+8)	2b	B	+/-
➤ BMF (Bendamustin)	1b	B	+/-

1st-line T vs. Control (Randomized, (a)=Abstract)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	Line	T	Kontroll -arm	ORR (%)	TTP/PFS (Mo)	OS (Mo)	QoL T/V/PLD	Quelle
3663	1-4	T	Kein T	↑	↑	↑	→	Gersh 2003 (Cochrane)
Paclitaxel								
739	1	P-A	AP	33 vs 46	6 vs 8	Ns	→	Sledge 2003
		A-P	AP	34 vs 46	6 vs 8	ns	→	
331	1	P	A	25 vs 41	4 vs 8		→	Paridaens, Kramer 2000
209	1	P	CMFPd	ns	Ns (P)		→	Bishop 1999
41	1-3	P	Ca	ns	ns	ns	ND	Talbot 2002
Docetaxel								
511	1-4	D	DCa	30 vs 42	4 vs 6	12 vs 15	→	O'Shaughnessy
322	1-2	D	A	48 vs 33	Ns	Ns	→	Chan 1999
267	1-2	D	MF	42 vs 21	6 vs 3	Ns	→	Sjostrom 1999
								Hakamies-Blomquist 2000
387	1-2	D	McVb	30 vs 12	4 vs 2	11 vs 9	→	Nabholtz 1999
Docetaxel vs Paclitaxel								
449	1	D	P	32 vs 25	5.7 vs 3.6	15.4 vs 12.7	Ns	Jones 2005
nabPaclitaxel								
457	1-3	nabP	P	33 vs 19	23 vs 17	65 vs 55.7	→	Gradishar 2005
304	1	nabP q3w nabP w	D	47 (w) vs 35	12.8 w vs 7.5	-	nd	Gradishar 2009
441	1	AC	D, AC- D	41,30,35	6.4; 6.4; 6.7	25.7; 22.6; 25.0	?	Katsumata 2009

C, Cyclophosphamid; Ca, Capecitabin; D, Docetaxel; F, Fluorouracil; M, Methotrexat; Mc, Mitomycin; Mn, Melphalan; Mo, Monate; n, Anzahl auswertbare Pat.; ND, keine Angaben; ns, nicht signifikant; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, Paclitaxel; PLDD, pegyliertes liposomales Doxorubicin; QoL, quality of life; TTP, time to progression; V, Vinorelbin; Vb, Vinblastin, G, Gemcitabin, E, Epirubicin
† Anthrazyklin-vorbehandelt

1st-line A or A_{lip} vs. Control (Randomized Trials, (a)=Abstract)

n	Line	An	Kontrolle	ORR (%)	TTP(F) (Mo)	OS (Mo)	QoL An	Quelle
Doxorubicin, liposomales Doxorubicin								
739	1 st	P(→A)	AP	33 vs 46	6 vs 8 (F)	ns	→	Sledge 2003
		A(→P)	AP	34 vs 46	6 vs 8 (F)	ns	→	
509	1 st	A	PLD	ns	ns	ns	ND	O'Brien 2004
331	1 st	A	P	41 vs 25	8 vs 4	ns	→	Paridaens, Kramer 2000
154	1 st	A	nPLD	ns	ND	ND	ND	Harris 1998 (a)
141	1 st	A	E	ns	ns	ns	ND	Perez 1991
300 (225†)	1 st ,2 nd	A	AV	ns	ns (F)	ns	→	Norris 2000
322 (152†)	1 st ,2 nd	A	D	33 vs 48	ns	ns	→	Chan 1999
71 (37†)	1 st ,2 nd	A	I	46 vs 21	ns	ns	ND	Lopez 1989
Epirubicin								
294	1 st	E (→Mc)	CEF (→McVb)	ns	ns	ns	↑	Joensuu 1998
40	1 st	E	CMF	29 vs 58	2 vs 5 (F)	ns	→	Fraser 1993
410	1 st	E	G	40 vs 16	6,1 vs 3,4	19,1 vs 11,8	?	Fehér 2005
Mitoxantron								
260	1 st	Mx	FEC	ns	ns	ns	↑	Heidemann 2002

A, Doxorubicin; An, Anthrazykline; C, Cyclophosphamid; D, Docetaxel; E, Epirubicin; F, Fluorouracil; G, Gemcitabin; I, Idarubicin; M Methotrexat; Mo, Monate; Mc, Mitomycin; Mx, Mitoxantron; n, Anzahl auswertbare Pat.; ND, keine Angaben; ns, nicht signifikant; nPLD, nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, Paclitaxel; PLD, pegyliertes liposomales Doxorubicin; QoL, quality of life; TTP(F), time to progression(treatment failure); V, Vinorelbin; Vb, Vinorelbin.
† = 1st-line

1st-line V vs. Control (Randomized Trials)

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	Line	V	Kontrolle	ORR (%)	TTP (Mo)	OS (Mo)	QoL V	Quelle
179 (15†)	1 st -3 rd	V	Mn	46 vs 28	3 vs 2	8 vs 7	→	Jones 1995
387	1 ^s	VE	E	50 vs 42	10,1 vs. 8,2	19 vs 18	→	Ejlertsen 2004

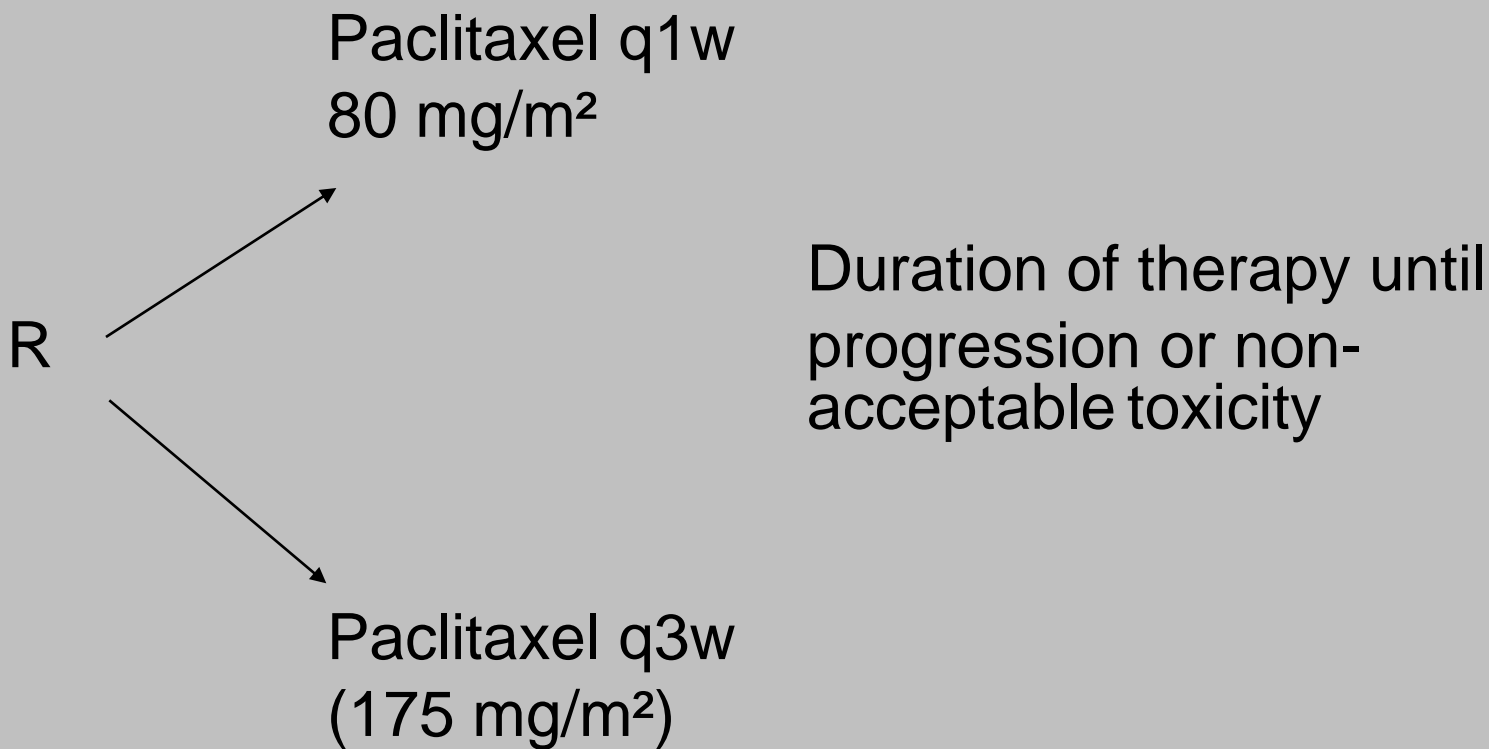
Mn, Melphalan; Mo, Monate; n, Anzahl auswertbare Pat.; ORR, overall response rate; OS, overall survival; QoL, quality of life; TTP, time to progression; V, Vinorelbin, E, Epirubicin.

† = 1st-line

Metastatic Breast Cancer Phase III-Trial Paclitaxel Weekly vs. Every-3-Weeks CALGB 9840

**N= 735 pts. („combined sample“ including 158 pts. „lent“ from
CALGB 9342)**

1st- or 2nd-line in metastatic breast cancer pts.





Metastatic Breast Cancer Phase III-Trial Paclitaxel Weekly vs. Every-3-Weeks CALGB 9840

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

	weekly	every 3-weeks	OR/HR	p-value
RR	42%	29%	not adj. OR 1.75	0.0004
TTP	9 mths.	5 mths.	adj. HR 1.43	<0.0001
OS	24 mths.	12 mths.	adj. HR 1.28	0.0092
peripheral neuropathy (grade 3)	24%	12%		0.0003

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Palliative Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung

Oxford / AGO
LOE / GR

- | | | | |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ Docetaxel q3w | 1a | A | ++ |
| ➤ Paclitaxel q1w | 1a | A | ++ |
| ➤ Capecitabin | 2b | B | ++ |
| ➤ Nab-Paclitaxel | 2b | B | + |
| ➤ Peg-liposomales Doxorubicin | 2b | B | + |
| ➤ Vinorelbin | 2b | B | + |
| ➤ Docetaxel + Pegliposomal Doxo | 1b | B | +/- |
| ➤ Gemcitabin | 3b | B | +/- |
| ➤ Etoposid p.o. / Cisplatin i.v. | 2b | B | +/- |

Randomized Trials (After Previous Anthracycline Therapy, (a)=Abstract)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	Line	T/V/PLD	Kontroll -arm	ORR (%)	TTP/PFS (Mo)	OS (Mo)	QoL T/V/PLD	Quelle
511	1 st -4 th	D	DCa	30 vs 42	4 vs 6	12 vs 15	→	O'Shaughnessy 2002
387	1 st -2 nd	D	McVb	30 vs 12	4 vs 2	11 vs 9	→	Nabholtz 1999
267	1 st -2 nd	D	MF	42 vs 21	6 vs 3	ns	→	Sjostrom 1999, Hakamies-Blomqvist 2000
91	2 nd	D	VF	54 vs 44	7 vs 5	ND	ND	Bonneterre 1997 (a)
179	1 st -3 rd	V	Mn	47 vs 28	3 vs 2	8 vs 7	→	Jones 1995
41	1 st -3 rd	P	Ca	ns	ns	ns	ND	Talbot 2002
153	1 st -2 nd	DG	D-Ca	32 vs. 32	4.5 vs. 4.5		?	Levy 2005
196	1 st	DE	D-Ca	53 vs. 46 (n.s.)	11.8 vs. 10.9 (n.s.)	n.e.	n.d.	Mavroudis 2005 (a)
295	1 st -2 nd	GD	CaD	32 vs 32	8.05 vs. 7.98	19.29 vs 21.45	→	Chan 2009
751	1 st	DPLDD	D	35 vs 26	9.8 vs 7.0	20.6 vs. 20.5.	→	Sparano 2009

C, Cyclophosphamide; Ca, Capecitabine; D, Docetaxel; F, Fluorouracil; M, Methotrexat; Mc, Mitomycin; Mn, Melphalan; Mo, months; n, eligible pts.; ND, not done; ns, not significant; ORR, overall response rate; OS, overall survival; P, Paclitaxel; PLDD, pegyliertes liposomales Doxorubicin; QoL, quality of life; TTP, time to progression; V, Vinorelbin; Vb, Vinblastin, G, Gemcitabin, E, Epirubicin

† Anthrazyklin-vorbehandelt

Metastatic Breast Cancer: Scheduling of Taxanes in First- and Second-Line Therapy

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

	Seidman et al. JCO 2008			Jones et al. JCO 2005			Gradishar et al. JCO 2005		
	Paclitaxel q1w	Paclitaxel q3w	p-value	Docetaxel q3w	Paclitaxel q3w	p-value	Nab-paclitaxel q3w	Paclitaxel q3w	p-value
RR	42%	29%	0.0004	32%	25%	0.10	33%	19%	0.001
TTP	9 m	5 m	<0.0001	5.7 m	3.6 m	<0.0001	23w	17w	0.006
OS	HR 1.28		0.0092	15.4 m	12.7 m	0.03	65w	56w	0.374

Palliative Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Experimentelle Therapien in Studien			++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ Peg-liposomales Doxorubicin	2b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+
➤ Gemcitabin + Vinorelbin*	2b	B	+/-
➤ Gemcitabin + Cisplatin	3	B	+/-
➤ Gemcitabin + Capecitabin	3	C	+/-
➤ Ixabepilone + Capecitabin*	1b	B	+/-

*cave Neutropenie/therapeutischer Index!

Chemotherapie nach Anthrazyklinen und Taxanen

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n=752 Pat.

**Ixabepilone 40 mg/m² d1 q3w
+ Capecitabine 2000 mg/m² vs.**

Capecitabine 2500 mg/m²

ORR	35 %	vs.	14 % (p<.0001)
PFS	5.8 mo	vs.	4.2 mo (p<.0003)

Tox. (WHO ^{3/4})

Neurotox.	21 %	vs.	0 %
Neutropenia	68 %	vs.	11 %

Death

therapy-induced	3 %	vs.	1 %
------------------------	------------	------------	------------

Thomas et al., JCO 25: 5210-7 (2007)

Phase III: Ixabepilone + Capecitabine vs. Capecitabine alone (Studies 046 and 048)

Subpopulation: „symptomatic pts. (KPS 70-80)“

KPS 70-80: 606 ptst. (of totally 1973)

Results: ORR, PFS and OS favored Ixa + C in this population of pts.

	Pts with KPS 70-80	
	Ixa + C	C
	N=268*	N=257*
ORR (%)	35	19
PFS, median (mo)	4.6	3.1
(95% CI)	(4.2-5.6)	(2.7-3.9)
HR (95% CI)	0.76 (0.64-0.90)	
P***	0.0021	
	N=314**	N=292**
OS, median (mo)	12.3	9.5
(95% CI)	(10.5-14.0)	(7.9-11.1)
HR (95% CI)	0.75 (0.63-0.90)	
P***	0.0015	

In asymptomatic pts (KPS 90-100), similar improvement was observed in PFS and ORR; no benefit in OS was seen.

Conte P et al., SABCS 2008, 6114 (abstract)

Chemotherapie nach Anthrazyklinen und Taxanen

prosp.-rand. Phase III

GEICAM-Study

n=252 pat.

**Vinorelbine 30 mg/m²
(d1 and 8, q3w)**

vs.

**Vinorelbine 30mg/m² / Gemcitabine
(d1 and 8) (1200 mg/m², d1+8)**

PFS 4.0 mo

vs.

6.0 mo (p=0.0028)

OS 16.4 mo

vs.

15.9 mo (p=n.s.)

ORR 26 %

vs.

36 % (p=0.093)

Tox. (WHO3/4)

Neutropenia 44 %

vs.

61 % (p=0.0074)

febrile 6 %

vs.

11 % (p=0.15)

Ruiz MM, et al., Lancet 8:187-99 (2007)

Triple negatives metastasiertes Mammakarzinom (TNBC)

Oxford / AGO
LoE / GR

Chemotherapie wie bei HER2 neg. pts.

++

➤ **Experimentelle Therapien innerhalb
von Studien**

++

➤ **Platinanaloga**

4^a C +/-

➤ **PARP-Inhibitoren (+Carbo/Gem)**

2b^{a-} B +/-^o

^o zur Zeit nicht in D verfügbar

Hochdosis-Chemotherapie in der metastasierten Situation

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Hochdosischemotherapie
(Keine Therapie ausserhalb
klinischer Studien!)**

1a A - -

Pegase 03-Studie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n=653

First line- Studie

FEC +/- Hochdosis-Thiotepa

**signifikante PFS-Verbesserung
keine signifikante OS-Verbesserung**

Biron P et al., Bone Marrow Transplantation, Epub 11/2007

HDCT vs. SDCT (randomized, (a)=abstract)

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	Status vor HDCT	HDCT	SDCT	FU (Mo)	TTP	OS	Quelle
					<i>p</i> -Wert		
98	CR	1xCPB	-	60	.008	(↓)	Peters 1996 (a)
61	CR/PR	1xCML	A basiert	24	.04	ns	Lotz 1999 (a)
219	CR/PR	1-2x CaCM	2-4x A o. T basiert	30	.01	ns	Crump 2001 (a)
180	CR/PR	1xThC	-	48	< .05	ns	Biron 2002 (a)
92	upfront	2xCME	AT	14	.05	ns	Schmid 2002 (a)
184	CR/PR	1xCaCTh	CMF Erhaltung	68	ns	ns	Stadtmauer 2000, 2002 (a)

A, Anthrazyklin; B, Carmustin; C, Cyclophosphamid; Ca, Carboplatin; CR, complete remission; E, Etoposid; HDCT, Hochdosischemotherapie; L, L-PAM; M, Mitoxantron; Mo, Monate; n, Anzahl auswertbare Pat.; ns, nicht signifikant; OS, overall survival; P, Cisplatin; PR, partial remission; T, Taxan; Th, Thiotepa; TTP, time to progression.

Randomized and Non-Randomized Trials on Salvage Chemotherapy (Pre-Treatment Mixed; n>100)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2010.1.1D

n	line	An/V	control arm	ORR (%)	TTP (mo)	OS (mo)	QoL An/V	source
272	2 nd	A	Mx	29 vs 21	3 vs 2	ns	↓	Henderson 1989
322 (174†)	1 st -2 nd	A	D	33 vs 48	ns	ns	→	Chan 1999
294 (126†)	1 st -2 nd	E(→Mc)	CEF(→McVb)	ns†	ND†	ns†	↑	Joensuu 1998
300 (75†)	1 st -2 nd	A	AV	ns†	ns†	ns†	→	Norris 2000

A, Doxorubicin; An, Anthrazyklin; C, Cyclophosphamid; Cc, CCNU; D, Docetaxel; E, Epirubicin; F, Fluorouracil; M, Methotrexat; Mc, Mitomycin; Mo, Monate; Mx, Mitoxantrone; n, Anzahl auswertbare Pat.; ND, keine Angaben; ns, nicht signifikant; ORR, overall response rate; OS, overall survival; QoL, quality of life; TTP, time to progression; V, Vinorelbin; Vb, Vinblastin; Vc, Vincristin; † 2nd -line