

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom nimmt in der Bundesrepublik Deutschland den ersten Platz, in den USA hinter dem Bronchialkarzinom den zweiten Platz in der Krebsmortalitätsstatistik bei Frauen ein. Es ist unter allen Lokalisationen diejenige, auf die die meisten Chemotherapieanwendungen entfallen. Für die palliative Therapie des Mammakarzinoms gibt es eine ganze Reihe aktiver Substanzen, vor allem Doxo- oder Epirubicin, mit denen sich in der Monotherapie Responseraten von 35–45% erzielen lassen (Henderson u. Canellos, 1980; Schwartzmann u. Pinedo, 1987; vereinzelt wurden – namentlich bei höheren Dosierungen – sogar Raten von 70% und mehr beobachtet, s. Plosker u. Faulds, 1993), ferner u. a. Cyclophosphamid, 5-FU, Methotrexat, Vincristin, Cisplatin und andere. Mit Kombinationen dieser Substanzen, heute in der Hauptsache CMF, CAF oder VAC, werden Responseraten von 40–80% erreicht, doch liegt der Anteil der kompletten Remissionen fast immer unter 25% (Harris et al., 1993; Tripathy u. Henderson, 1994).

Direkte Evidenz für eine günstige Wirkung der Chemotherapie auf die Lebenserwartung der Patientinnen existiert nicht. Kontrollierte Studien mit unbehandelten Kontrollen fehlen ebenso wie randomisierte Vergleiche einer sofortigen mit einer verzögerten Therapie. Am nächsten kommen diesen Studienformen noch Untersuchungen, in denen eine kombinierte Hormon-/Chemotherapie entweder gegen eine alleinige Hormon- oder eine sequentielle Hormon-/Chemotherapie geprüft wird. Die bisher durchgeführten Studien Hormon- versus kombinierte Hormon-/Chemotherapie sind zumeist sehr klein (s. die Übersicht in Macaulay u. Smith (1986) sowie die Arbeiten von Kiang et al. (1985) und Forbes

et al. (1992)); deutliche Hinweise auf Behandlungsunterschiede gibt es aus diesen Studien nicht¹⁷. Gleiches gilt für die zahlreichen Vergleiche sequentieller mit kombinierter Anwendung der Hormon-/Chemotherapie. Tripathy und Henderson (1994) schreiben: »Although chemohormonal treatment may lead to higher response rates compared to hormonal treatment alone, a survival benefit has not been demonstrated.« Erwähnenswert sind zwei neuere, verhältnismäßig umfangreiche und gutdokumentierte Crossover-Studien (Taylor et al., 1986; The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, 1986). In der Studie von Taylor et al. erhielten 181 über 65 Jahre alte Patientinnen entweder eine initiale Behandlung mit Tamoxifen oder CMF. Crossover erfolgte bei Progression. Es ergab sich bei signifikant niedrigerer Toxizität ein geringfügiger Überlebenszeitvorteil für den Arm mit initialer Hormontherapie, und zwar auch bei ER-negativen Patientinnen. Die Autoren schreiben: »... initiation of hormone therapy rather than CMF chemotherapy is justified in almost all situations in elderly patients«. Die australisch-neuseeländische Studiengruppe verglich bei 339 postmenopausalen Patientinnen unter 70 Jahren in drei Armen sequentielle Verabreichungen von AC und Tam (beginnend entweder mit Chemo- oder Hormontherapie) mit der Kombination AC+Tam. Die Überlebenskurven waren in allen drei Gruppen praktisch identisch.

Recht eingehend hat man sich mit der Frage befaßt, ob sich Unterschiede in der Intensität, Dauer oder Gesamtdosierung von Zytostatika-Regimes in unterschiedlichen Überlebensdauern bemerkbar machen. Bis Ende der achtziger Jahre waren zu diesen Fragen bereits über 30 randomisierte Vergleiche durchgeführt worden (s. die Angaben in Macaulay u. Smith, 1986; Possinger et al., 1988; Henderson et al., 1988; Tannock et al., 1988). In manchen der Untersuchungen fehlen Auswertungen der Überlebenszeit, und einige sind zu klein, um irgendeine Aussagekraft zu besitzen. Auffällige und deutliche Unterschiede zugunsten der intensiveren Anwendung wurden in diesen Studien weder für einzelne Zytostatika, wie 5-FU oder Doxorubicin, noch für Kombinationen gefunden (auf die beiden gelegentlich zitierten Ausnahmen gehen wir weiter unten näher ein).

Große Aufmerksamkeit hat man in den letzten 10 Jahren speziell dem Konzept der Dosis-Intensivierung gewidmet. Motiviert wurden diese Untersuchungen mindestens teilweise durch die Mitte der achtziger Jahre publizierten Dosis-Intensitäts-Analysen von Hryniuk und Bush (1984), die allerdings auf einer Kollektion unterschiedlicher und kaum vergleichbarer Studien beruhten und daher aus den bereits im ersten Kapitel diskutierten Gründen nur sehr geringe Aussagekraft besitzen. (Insbesondere sind sie ungeeignet, die Ergebnisse randomisierter Studien in Frage zu stellen.)

Bei Antman (1992) sowie Sledge u. Antman (1992) findet sich eine Zusammenstellung von insgesamt 14 randomisierten Vergleichen von Regimes mit unterschiedlicher Dosis-Intensität. Hinzu kommen einige neuere Studien (z. B. Walters et al., 1991; French Epirubicin Study Group, 1991; Marschner et

¹⁷ Bemerkenswert ist das Ergebnis der Studie von Forbes et al. (1992) an 67 prämenopausalen Patientinnen, wonach die Ovariectomie besser abschnitt als die Chemotherapie mit AC und ebenfalls besser als die Kombination aus AC und Ovariectomie.

al., 1994). In den Armen mit aggressiverer Therapie war durchweg eine höhere Responderate zu verzeichnen, doch drückte sich dies keineswegs in konsistent längeren Überlebensdauern aus. Dies wird augenfällig, wenn man die besonders aussagekräftigen größeren Studien mit Gesamtfallzahlen über 100 betrachtet (s. *Tabelle 6*).

Tabelle 6 Ergebnisse einiger größerer Studien zur Dosis-Intensivierung

Autor	Regime	N	Mediane Überlebenszeit
Hoogstraten et al. (1976)	VMFCP hochd.	106	14 Mo
	VMFCP niedrigd. (f. Detail s. Originalarb.)	98	14 Mo
Tannock et al. (1988)	CMF (600,40,600mg/qm)	67	15,6 Mo
	CMF (300,20,300mg/qm)	66	12,8 Mo
Habeshaw et al. (1990)	Epi 100mg/qm	102	44 Wo
	Epi 50 mg/q q 3 Wo (jeweils + Prednisolon),	100	46 Wo
Marschner et al. (1994)	Epi 120mg/qm	93	18,8 Mo
	Epi 60mg/qm (jeweils + 600mg/qm Cyclophosphamid)	104	19,3 Mo

Nullresultate erhielten auch Becher et al. (1990), Focan et al. (1990) und die French Epirubicin Study Group (1991), jedoch sind in diesen Publikationen keine medianen Überlebensdauern angegeben.

In der Studie von Tannock et al. (1988) war der kleine aufgefundene Unterschied zwar statistisch auffällig, doch unterschieden sich die Arme hochsignifikant in den prognostischen Faktoren, und nach Korrektur für diese Unbalance waren die Überlebenszeitdifferenzen nicht mehr signifikant.

Zu erwähnen ist ferner eine sehr kleine Studie von Carmo-Pereira et al. (1987) an insgesamt 48 Patienten, in der man fand, daß bei gleicher kumulativer Dosis von Doxorubicin die kürzer dauernde, aber höher einzeldosierte Applikation zu einem signifikant längeren Überleben führte. Abgesehen davon, daß diese Studie im Vergleich zu den oben aufgeführten methodisch mangelhaft und wenig aussagekräftig ist, bedeutet das Ergebnis natürlich auch nicht, daß die Höherdosierung an sich vorteilhaft ist. Man beachte in diesem Zusammenhang die Studie von Harris et al. (1987a), in der eine kurzzeitige Verabreichung von Mitoxantron ebenfalls etwas besser abschnitt als eine kontinuierliche, gleich dosierte Therapie mit dieser Substanz.

Possinger et al. (1988) kommen zu folgendem Fazit: »Insgesamt weisen diese Untersuchungen darauf hin, daß die häufig geäußerte Meinung, die Chemotherapie müsse, um eine optimale Wirkung zu erzielen, grundsätzlich in maxi-

maler, eben noch verträglicher Dosierung verabreicht werden, . . . , beim metastasierten Mammakarzinom . . . , besonders beim ungezielten, routinemäßigen Einsatz, falsch ist: Während die Nebenwirkungen bei Steigerung der Dosis erheblich zunehmen, sind eine signifikante Erhöhung der Responsequoten und eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht nachweisbar.« (vgl. auch die 1994 herausgegebenen Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms des Tumorzentrums München, wo es heißt: »Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lassen sich jedoch noch keine eindeutigen Überlebenszeitvorteile durch Hochdosis-Chemotherapien verifizieren«.) Zu einer ähnlich kritischen Schlußfolgerung gelangen Sledge u. Antman (1992) aufgrund ihrer kritischen Würdigung der vorliegenden Studien: »The overall lack of evidence for an improvement in survival for the higher-dose-intensity arms may reflect the relatively minor differences in dose administered, or the underlying – and more profound – lack of any major effect of standard chemotherapy regimens on median survival in metastatic breast cancer.«

Angesichts der fehlenden Evidenz für lebensverlängernde Wirkungen von Hochdosistherapien sind Vorbehalte gegen diese sehr toxische Behandlungsform, für die nach Antman (1992) immerhin eine therapiebedingte Letalität in der Spanne von 3% bis 24% angegeben wird, mehr als berechtigt.

Es gibt auch keine indirekte Evidenz für lebensverlängernde Wirkungen der Chemotherapie. In einer enormen Zahl von Phase-III-Studien wurden unterschiedlichste Regimes gegeneinander geprüft, aber – und dies ist angesichts der Fülle des Materials eigentlich erstaunlich – niemals wurden deutliche, geschweige denn reproduzierbare Überlebenszeitvorteile für eine Therapie festgestellt (vgl. z. B. die Übersichten von Henderson u. Canellos, 1980; Macaulay u. Smith, 1986; Henderson, 1987c; Possinger et al., 1988; Chlebowsky et al., 1989; Harris et al., 1993; s. auch die von Chlebowski u. Lillington (1994) durchgeführten Analysen der 141 randomisierten Studien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, die von 1984 bis 1993 bei Jahrestagungen der American Society of Clinical Oncology präsentiert wurden). Dies gilt auch für Vergleiche der Kombinationstherapie mit Monotherapie. In einer älteren, kleinen Studie von Canellos et al. (1976) wurde zwar – und dies ist bereits ein Ausnahmefall – ein signifikanter Überlebenszeitvorteil für CMF gegenüber L-Pam festgestellt, doch war der Unterschied gering (mediane Überlebenszeit 12 vs. 9 Monate), und zudem war die CMF-Gruppe mit einem um 3 Monate längeren mittleren DFS prognostisch etwas günstiger gelagert als die L-Pam-Gruppe. Im übrigen war der Vorteil auf Patienten mit ungünstiger Ausgangslage beschränkt (s. u.). Ahmann et al. (1987) führten eine Meta-Analyse von drei aufeinanderfolgenden randomisierten Studien von Polychemotherapie versus Monotherapie mit Methyl-CCNU, Ifosfamid bzw. Adriamycin durch (insges. 131 Patienten). Es ergab sich für die Kombination ein zusammengefaßter medianer Überlebenszeitvorteil von ledig-

lich 3,7 Monaten (wobei Ifosfamid sogar besser abschnitt als die Kombinations-therapie). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant¹⁸.

Eine Frage, die beim Mammakarzinom von Zeit zu Zeit aufgegriffen wird und die für die Rechtfertigung der Chemotherapie an sich eine nicht unerhebliche Rolle spielt, ist die, ob – wenn schon kein Effekt für die Gesamtheit der Patienten nachweisbar ist – nicht zumindest spezielle Untergruppen von einer (aggressiven) Chemotherapie profitieren (vgl. z. B. die Ausführungen in Brunner (1987)¹⁹ und Possinger et al. (1988)). Die gestellte Frage ist für die Therapieplanung theoretisch von Interesse, denn den Patientinnen, die keinen Überlebenszeitgewinn aus einer aggressiven Therapie ziehen, kann man eine solche nebenwirkungsreiche Behandlung natürlich ersparen. Nicht wenige mit dem Thema vertraute Onkologen sind offenbar von der Existenz gewisser durch die Therapie begünstigter Patientengruppen überzeugt. Dies geht nicht nur aus Publikationen, sondern auch aus den persönlichen, dem Verfasser vorliegenden Schreiben hervor. Mangels geeigneter Studien ist die gemeinhin vorgetragene Evidenz für diese Effekte allerdings indirekter Art, und sie gründet sich anscheinend nur auf eine kleine Zahl von Studien. Zudem erfolgte die Identifikation der Gruppen mittels Substrata-Analysen, ein Vorgehen, das wegen der Vielfachheit der Analysen und des selektiven Berichtens positiver Befunde stark dazu tendiert, Artefakte zu produzieren, so daß Ergebnisse eigentlich nur dann glaubhaft sind, wenn sie reproduziert werden können. Loprinzi und Ahmann (1986) schreiben mit Recht: »Subgroup analyses in cancer trials should be used to generate new hypotheses; they should not be used to arrive at firm conclusions, particularly when one deals with small numbers of patients.«

Die angeführte indirekte Evidenz für günstige Therapieeffekte in Untergruppen stammt aus Studien, in denen unterschiedlich aggressive Therapieschemata miteinander verglichen werden. In der bereits zitierten Studie von Canellos et al. (1976) wurde bei Patientinnen mit Lebermetastasen ein Vorteil des CMF-Schemas gegenüber der weniger aggressiven und weniger toxischen Therapie mit L-Pam festgestellt. Jedoch waren die ausgewerteten Patientenzahlen mit 31 versus 33 sehr klein, die Unterschiede waren nicht hochsignifikant, und bis zum 10. Monat des Follow-up unterschieden sich die Überlebensraten in den beiden Gruppen überhaupt noch nicht. Das Resultat, obschon später häufig zitiert, besitzt für sich genommen wenig Überzeugungskraft. Allerdings wird es gestützt durch Ergebnisse von Chlebowski et al. (1979, 1989), die beim Vergleich von CMFVP mit einer sequentiellen, mit 5-FU beginnenden Behandlung ebenfalls einen Vorteil der Kombinationstherapie nur bei Patientinnen mit Lebermetastasen beobachteten. Cavalli et al. (1982) fanden, daß das aggressivere Vorgehen mit

¹⁸ Die in der Arbeit vermerkte »borderline significance« ($p=0,06$) wurde nur erreicht, indem der beste aus mehreren Tests ausgewählt und einseitig geprüft wurde. Beides ist unzulässig und nur durch den Wunsch der Autoren zu erklären, die Ergebnisse für die Kombinationstherapie in möglichst günstigem Licht erscheinen zu lassen.

¹⁹ In dieser Arbeit werden fälschlich einige in älteren Studien angeblich gefundene Untergruppeneffekte der Therapie auf die Überlebenszeit behauptet, die in Wirklichkeit nur für die progressionsfreie Zeit festgestellt worden waren.

einer gleichzeitigen Hormon-Polychemotherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Verabreichung bei postmenopausalen Patienten mit niedrigem Risiko (gemessen am längeren krankheitsfreien Intervall und der geringeren Zahl »ungünstiger« Metastasenlokalisationen) sogar einen signifikanten Überlebenszeitnachteil mit sich brachte. Auch diese Aussage ist freilich angesichts der Fülle der Untergruppenanalysen mit großer Vorsicht zu betrachten. Nach Kenntnis des Autors ist sie bisher nicht reproduziert worden. Eine bei Brunner (1983, 1987) zu findende Untergruppenanalyse der Arme mit simultaner Hormon-Chemotherapie aus der genannten Studie von Cavalli et al. ergab, daß die aggressiveren Chemotherapieschemata gegenüber dem weniger toxischen, oral verabreichten bei prognostisch ungünstigen Patientinnen (viszerale Metastasen, Lungen- oder Lebermetastasen oder Aktivitätsindex 2 – 4) einen signifikanten Überlebensvorteil boten. Diese Ergebnisse erhalten eine gewisse Untermauerung durch die Studie von Priestman et al. (1977), in der in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen mit rasch progredienter Krankheit ein, freilich nicht signifikanter, Vorteil für die aggressive Chemotherapie (CAFV) im Vergleich zur Hormontherapie gefunden wurde. Sie stehen andererseits im Kontrast zur bereits erwähnten umfangreichen Studie »Sequentielle versus kombinierte Hormon-/Chemotherapie« (The Australian and New Zealand Breast Cancer Trial Group, 1986), in der in keiner Untergruppe, auch nicht bei Patientinnen mit Lebermetastasen, ein Vorteil für den sofortigen Einsatz zytostatischer Therapie festgestellt wurde.

Schließlich sei noch hingewiesen auf die Studie von Kiang et al. (1985) an 81 postmenopausalen Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Östrogenrezeptorstatus, die entweder eine Östrogen- oder eine kombinierte Östrogen-/Chemotherapie (CF) erhielten. In der Gruppe der rezeptor-positiven Patientinnen ($n = 19$ bzw. $n = 21$) schnitt die Kombinationstherapie besser ab ($p = 0,05$), doch wurde der Schluß von Kiang et al. auf günstige Untergruppeneffekte später als unfundiert kritisiert (Loprinzi und Ahmann, 1986).

Die Beweislage wird von der Consensus-Development-Konferenz (1988) wie folgt zusammengefaßt: »Möglicherweise gibt es bestimmte Untergruppen von Patienten, für die sich unter Chemotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit ergibt. Jedoch können wir derzeit diese Gruppe noch nicht exakt definieren. Zu dieser Gruppe könnten Patienten mit rasch progredienter viszeraler, insbesondere ausgedehnter hepatischer Metastasierung gehören oder Fälle mit negativem Hormonrezeptorstatus.«

Über die Entwicklung der Überlebensraten von Brustkrebspatientinnen ist manches Widersprüchliche publiziert worden. Für metastasierte Fälle zeigt Tabelle 4c ein Ansteigen des 3-Jahres-Überlebens in Norwegen von 6% im Zeitraum 1968–1971 auf immerhin 17% in 1972–1975. Eine Verbesserung der Prognose vermerkt auch Rutqvist (1984) für den Großraum Stockholm beim Vergleich der Perioden 1961–1963 ($n = 36$ Patientinnen mit Fernmetastasen) mit 1971–1973 ($n = 21$). Er führt dies auf die Anfang der 70er Jahre in Schweden eingeführte Kombinationschemotherapie zurück. Auffällig ist allerdings, daß sich in seinen Analysen für 50- bis 69-jährige Patientinnen keinerlei Verbesserung zeigt. Ebenfalls zu einer positiven Einschätzung gelangen Ross et al. (1985) in

einer retrospektiven Analyse der Überlebenszeiten von 671 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die in drei aufeinanderfolgenden Zeiträumen (ab 1956, 1966 bzw. 1975) in einem Tumorzentrum in Texas behandelt wurden. Die letzte Kohorte schnitt mit einer um rund 12 Monate längeren medianen Überlebenszeit besser ab als die ersten beiden. Erwähnenswert ist schließlich noch der von Zinser et al. (1987) durchgeführte Vergleich zweier im selben Zentrum in den Zeiträumen 1955–57 bzw. 1973–80 behandelter Patientengruppen. Die Autoren fanden, daß Patientinnen mit Lebermetastasen im späteren Zeitraum (n = 233) mit einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten eine bessere Prognose hatten als in den fünfziger Jahren (n = 58, mediane Überlebenszeit 5 Monate), was sie auf den Einsatz von Kombinationschemotherapie zurückführten. Eine ähnliche Schlußfolgerung zieht Wander (1986) aufgrund von Literaturvergleichen für Patientinnen mit viszeralen Metastasen.

Diese positiven, an recht kleinen Patientenzahlen gefundenen Resultate verlieren viel von ihrem Gewicht, wenn man bedenkt, daß das Mammakarzinom im Vergleich zu vielen anderen Krebsen ein Tumor mit oft verhältnismäßig langsamem Wachstum ist, so daß hier neben der »Stadienwanderung« Fortschritte in der Diagnostik eine große Rolle spielen. Eine mediane Überlebenszeit von rund 24 Monaten, wie Ross et al. für die ab 1975 aufgenommenen Patientinnen beobachten, erscheint im internationalen Vergleich auch für heutige Verhältnisse relativ lang. Die positiven Befunde stehen denn auch im Kontrast zu einer ganzen Reihe negativer. Myers et al. (1973) fanden bei einer Analyse der Ergebnisse von 100 in einem großangelegten Endresultatprogramm zusammengeschlossenen Kliniken im Zeitraum 1940–1969 (insgesamt 63028 Fälle, davon 4800 fernmetastasierte), daß sich die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten für fernmetastasierte Patientinnen von 1950–59 bis 1965–69 sogar verschlechterten. Weitere Vergleiche sukzessiver Therapiekohorten desselben Zentrums findet man bei Powles et al. (1980), Kaufman et al. (1981) und Todd et al. (1983). Diese Studien zeichnen sich dadurch aus, daß ein Teil der Patienten vor, ein anderer nach Einführung der Kombinationschemotherapie aufgenommen wurde. In keiner der Untersuchungen war ein Einfluß der neuen Therapieform auf die Überlebensraten erkennbar. Man muß Henderson et al. (1987c) Recht geben, die schreiben: »Most retrospective studies have failed to show that the survival of patients with advanced breast cancer has changed very much over the past 20 to 30 years.«

In neueren Gegenüberstellungen publizierter Therapieergebnisse beim metastasierten Mammakarzinom, insbesondere der Ergebnisse von Studien der Kombinationschemotherapie als First-Line-Therapie, erhielten Patel et al. (1986) sowie Petru und Schmähl (1988) ein negatives Bild: Nicht nur waren bei den mit Kombinationstherapie behandelten Patientinnen keinerlei Fortschritte im Publikationszeitraum 1975–1986 zu erkennen, sondern die medianen Überlebenszeiten waren auch nicht deutlich besser als die in älteren Publikationen für den Zeitraum 1942–1975 angegebenen. Petru und Schmähl schreiben: »We think that from the ethical point of view it seems problematic to apply aggressive chemotherapy programmes to patients with metastatic disease since no significant therapeutic effect in terms of prolongation of life-span can be assumed.«

Bei kritischer Würdigung aller bisher vorliegenden relevanten Daten und Untersuchungen gibt es weder direkte noch indirekte Evidenz dafür, daß die zytostatische Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Prognose der Patienten in ihrer Gesamtheit verbessert. Zwar sprechen gewisse Hinweise dafür, daß Patientinnen mit ungünstiger prognostischer Ausgangslage von der Therapie profitieren, jedoch handelt es sich (gerade bei diesen Patientinnen) allenfalls um äußerst kurzlebige Effekte. Eine First-Line-Hormontherapie schneidet insgesamt bei geringerer Toxizität offenbar mindestens ebensogut ab wie eine initiale zytostatische Therapie.

Diese Feststellung entspricht dem Fazit, das Macaulay und Smith bereits 1986 aufgrund ihrer umfassenden Analyse randomisierter Studien zogen: »On this basis these trials argue for a conservative approach to the management of this disease. There is no good evidence that asymptomatic patients need any form of active treatment.« Eine solche Aussage war zum damaligen Zeitpunkt, da man allgemein von der Möglichkeit der Lebensverlängerung durch zytostatische Therapie beim fortgeschrittenem Brustkrebs überzeugt war (vgl. DeVita et al., 1985; Senn, 1985; Hossfeld, 1986), sicherlich noch als provokativ zu bezeichnen. In den letzten 10 Jahren hat hier freilich – wie bei kaum einem anderen Tumor – ein radikales Umdenken über den Wert und die Ziele der Chemotherapie stattgefunden. Nicht wenige maßgebliche Onkologen geben heute unverblümt zu, daß die Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses die Lebenserwartung der Patientinnen nicht oder nicht wesentlich verlängert (Sledge u. Antman, 1992; Possinger et al., 1993; Tripathy u. Henderson, 1994; Kaufmann, 1994)²⁰, ja, in manchen Publikationen wird die Lebensverlängerung ausdrücklich nicht einmal mehr unter den primären Zielen der Behandlung aufgeführt (Mende, 1992; Harris et al., 1993).