

Aus dem Lehrstuhl
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. Christopher Bohr
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Veränderungen im Management und Outcome von HNSCC
durch die SARS-COVID 19 Pandemie

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annabell Hackl

2025

Aus dem Lehrstuhl
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. Christopher Bohr
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Veränderungen im Management und Outcome von HNSCC
durch die SARS-COVID 19 Pandemie

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annabell Hackl

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Julian Künzel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Tobias Ettl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2025

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Kopf- Halstumore.....	5
1.1.1.	Epidemiologie	5
1.1.2.	Ätiologie	6
1.1.3.	Symptome, Diagnostik und Prävention	7
1.1.4.	Klassifizierung	9
1.1.5.	Therapie	11
1.1.6.	Nachsorge	14
1.2.	Covid Pandemie	16
1.2.1.	Das Virus	16
1.2.2.	Maßnahmen und Folgen in Deutschland	17
1.3.	Fragestellung.....	21
2.	Patienten und Methoden	23
2.1.	Studiendesign und Einschlusskriterien.....	23
2.2.	Datenerhebung	24
2.3.	Statistische Methoden und Analysen	24
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	26
3.2.	Vergleich der Inzidenzen.....	28
3.2.1.	Darstellung der Inzidenzen pro Monat	28
3.2.2.	Darstellung der Inzidenzen pro Quartal.....	29
3.3.	Vergleich der Stadien-Verteilung nach UICC	31
3.3.1.	Gliederung nach Stadium I, II, III, IV	31
3.3.2.	Gruppierung in frühe (I/II) und fortgeschrittene (III/IV) Stadien	32
3.4.	Vergleich der Stadien-Verteilung nach TNM-Klassifikationen	34

3.4.1. Untersuchung der Tumorgröße	34
3.4.2. Untersuchung des Lymphknotenbefalls	36
3.4.3. Untersuchung der Fernmetastasierung	37
3.5. Vergleich der primär angewandten Therapien.....	40
3.5.1.1. Verteilung Primärtherapie Allgemein Stadium I-IVA	40
3.5.1.2. Operation als Primärtherapie I-IVA.....	41
3.5.1.3. Adjuvante Therapien nach einer Operation I-IVA.....	43
3.5.1.4. Bestrahlung als Primärtherapie für Stadien I-IVA.....	44
3.5.2.1. Verteilung Primärtherapie Allgemein Stadium III-IVA.....	46
3.5.2.2. Operation als Primärtherapie Stadien III-IVA.....	47
3.5.2.3. Adjuvante Therapien nach einer Operation III-IVA	48
3.5.2.4. Bestrahlung als Primärtherapie bei III-IVA	50
3.6. Therapieverzögerung für Stadien I-IVA, 2017-2021	52
3.6.1. Zeitliche Differenz zwischen Diagnose und Operation (< 60 Tage)	52
3.6.2. Zeitliche Differenz zwischen Operation und adjuvanter Therapie	54
4. Diskussion.....	56
4.1. Vergleich der Ergebnisse mit aktuellen Publikationen weltweit	56
4.2. Limitationen und Stärken der eigenen Studie	63
5. Fazit	65
6. Anhang.....	66
6.1. Abbildungsverzeichnis	66
6.2. Tabellenverzeichnis	68
6.3. Literaturverzeichnis	70

1. Einleitung

1.1. Kopf-Hals-Tumore

1.1.1. Epidemiologie

Die Gruppe der Kopf-Hals-Tumore (HNSCC) umfasst maligne Neubildungen verschiedener Lokalisationen mit den ICD-10 Diagnosen C00-14 und C30-32. Diese entstehen in über 90 % der Fälle aus Plattenepithelzellen des Pharynx, Larynx, der Mundhöhle, Speicheldrüsen und der Nasennebenhöhlen. (1–4) Mit über 880.000 Neudiagnosen und 440.000 Sterbefällen weltweit im Jahr 2020, basierend auf Daten der Internationalen Agentur für Krebsforschung, machen sie aktuell bereits die siebthäufigste Tumorentität aus. (5) Während Männer weltweit ein mehr als doppelt so hohes Risiko tragen, variieren Inzidenz und Altersverteilung zwischen verschiedenen Populationsgruppen. Besonders hohe Fallzahlen treten im südostasiatischen Raum im Alter von 40 bis 59 Jahren auf. In den Endemiegebieten Indien, Sri Lanka oder Bangladesch ist das Oropharynxkarzinom der häufigste Tumor unter Männern. (4–6) In westlichen Regionen und unter Kaukasiern lässt sich eine zweigipflige Alterskurve mit den höchsten Inzidenzen im jungen Erwachsenenalter und bei über 65- jährigen Patienten verzeichnen. Dies ist teils durch den erhöhten Anteil HPV (Humane Papillomviren)-assozierter Oropharynxkarzinome zu erklären, für die der Median der Altersverteilung bei 53 Jahren, im Vergleich zu 66 Jahre bei nicht viraler Genese liegt. (4, 6–9) Trotz ständiger Therapieweiterentwicklung besitzen Kopf-Hals-Tumore aufgrund der oft späten Diagnose, dem relativ hohen Rezidivrisiko und häufigen Entwicklung von Fernmetastasen oder Therapieversagen eine schlechte Prognose. (2) Obwohl sich die Fünf-Jahres-Überlebensquoten in den letzten Jahrzehnten bereits stark verbessert haben, liegen die durchschnittlichen Fünf-Jahres-Überlebensraten immer noch bei 61% (Larynx), 49 % (Mundhöhle), 41 % (Oropharynx) und 25 % (Hypopharynx). Für weibliche oder junge Patienten und Nichtrauchern liegen diese allgemein höher. (8–10)

1.1.2. Ätiologie

Die Entstehungsmechanismen von HNSCC sind vielseitig und oftmals multifaktoriell. Mit über 80 % verursachen Nikotin und Alkohol den Großteil der Tumore, gefolgt von Humanen Papillomviren, welche besonders in westlichen Ländern immer mehr an Gewichtung gewinnen. Daneben erhöhen das vor allem in Asien verbreitete Kauen der Bettelnuss, schlechte Mundhygiene, Immunsuppression, Epstein-Barr Viren, Chemikalien oder Luftsabststoffe das Risiko. (3, 4, 7–11)

Tabak und Alkohol

Tabak und Alkohol sind die beiden größten Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals Tumoren. Beim Abbau zu Acetaldehyd bzw. Nitrosaminen und polzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen entstehen reaktive Metabolite, die sich an die DNA anlagern und so zu Instabilität und Mutationen führen können. Eine allgemein erhöhte Ausschüttung von Inflammationsstoffen wie Chemokinen, Cytokinen und Wachstumsfaktoren, sowie die Funktion von Alkohol als Lösungsmittel für Karzinogene, trägt ebenfalls zu einem geeignetem Wachstumsumilieu für Malignome bei. Die häufigsten beobachteten Mutationen bei non-viralen Tumoren sind dabei p53 mit 83 % und CDKN2A mit 57%. Während alleiniger Nikotinabusus bereits zu einem 7,74-fachen relativem Risiko führt, erhöht es sich bei gleichzeitigem Alkoholmissbrauch durch die synergetische Wirkung auf über 35-fach. (4, 9, 10) Bedeutung haben diese Faktoren jedoch nicht allein innerhalb der Ätiologie, sondern auch prognostisch. Die Mortalitätsrate innerhalb dieser Subgruppe ist durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Metastasen, Rezidive, sekundäre Primärherde, vor allem in der Lunge und im Kopf-Hals-Bereich, und mehr Komorbiditäten fast doppelt so hoch. (1, 4)

Humane Papillomviren

Innerhalb des Zeitraums von 1992 bis 2015 nahm der Anteil an HPV bedingten Oropharynxkarzinomen (OPC) unter Kauasiern um jährlich 3,8% zu. (3) Das führt dazu, dass heute 70 bis 80 % der Malignome im hinteren Zungendrittel, der Tonsillen, der lateralen Rachenwand und dem Waldeyerschen Rachenring speziell durch die Hochrisiko-Typen 16, 18, 31 und 33 dieser Gruppe zirkulärer DNA-Viren verursacht werden. Die Viren führen in infizierten Zellen zu einer Überexpression der Onkogene E6 und E7, welche die Ubiquitinierung und den proteasomalen Abbau von p53 und Rb1 veranlassen. Die Folge sind eine Feedback Hochregulation von p16 mit Regulationsstörungen des Zellzyklus oder Apoptose durch genetische Instabilität. (1, 4, 7, 9, 12, 13) Als reliabler und leicht verfügbarer

Marker für eine HPV Beteiligung dient stellvertretend der immunhistochemische Nachweis von p16. Dieser Nachweis ist entscheidend für eine angepasste Prognosestellung und Therapieplanung, da Patienten mit HPV-positive OPC im Schnitt deutlich jünger, körperlich fitter und seltener Raucher sind. Zudem ist der Anteil an Frühstadien mit 64 % vergleichsweise hoch und die vermehrt auftretenden positiven Lymphknoten (LK)- Befunde haben einen geringeren Einfluss auf die Prognose. (1, 12, 14) Ergänzt durch ein besseres Ansprechen auf Therapien und geringeres Rezidivrisiko führt das zu einer 3-Jahres-Überlebensrate von 82 % im Vergleich zu 57 % für HPV-negative OPC. (4, 15)

Präventiv sind derzeit drei multivalente Impfstoffe für beide Geschlechter bis 45 Jahre zugelassen. Diese bieten bis zu 93 %igen Schutz speziell vor den Hochrisikotypen 16 und 18 und werden von der STIKO für Mädchen und Jungen zwischen 9 bis 14 Jahren empfohlen. (9, 16) Vorläufige Beobachtungen zeigen neben dem belegten Rückgang genitaler Neubildungen auch eine reduzierte Inzidenz oraler Läsionen in Populationen mit einer hohen Impfquote. Zudem konnte bei hohen Impfquoten von 70 bis 85 %, wie beispielsweise in Australien eine Ausbildung von Herdenimmunität beobachtet werden. In Deutschland liegt die Quote der Geimpften mit 54,1 % unter den 18-Jährigen (Stand 2020), dafür jedoch zu niedrig. (3, 13, 16–18)

1.1.3. Symptome, Diagnostik und Prävention

Kopf-Hals-Tumore sind in den Anfangsstadien oftmals symptomarm, was dazu führt, dass sich Patienten bei niedergelassenen HNO-Ärzten meist erst mit bereits fortgeschrittenen Tumoren vorstellen. (19, 20) Die Patienten präsentieren sich typischerweise mit chronisch anhaltenden Halsschmerzen, Heiserkeit, Dysphagie und vergrößerten Lymphknoten, wenn diese alltägliche Handlungen, wie Essen und Sprechen, einschränken. Spezifischere Symptome sind einseitige Epistaxis bei Nasennebenhöhlentumoren und nasopharyngealen Karzinomen (NPC) sowie Ulzerationen, Verfärbungen oder Plaques bei Mundhöhlenkarzinomen. Spätsymptomatisch können zudem eine Odynophagie, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Doppelbilder oder Trismus auftreten. (9–11)

Bei Tumorverdacht werden neben der Symptomatik auch prognostische Faktoren wie Vorerkrankungen, Nikotin- und Alkoholkonsum, sozioökonomischer und psychologischer Status, Alter und Geschlecht erfasst. Anschließend folgt eine körperliche Untersuchung mit Fokus auf den Kopf-Hals-Bereich. Um die lokale Ausdehnung besser einschätzen zu können, erfolgen sogenannte Staging Untersuchungen mittels Halsultraschall,

Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT). Für die Detektion etwaiger Fernmetastasen und sekundärer Primärtumore, speziell des Kopf-Halsbereichs und der Lunge, sollte die Diagnostik eine Thorax-CT, Sonographie des Abdomens oder eine PET-CT umfassen. Eine so genannte Panendoskopie ist eine endoskopische Untersuchung in Vollnarkose, welche zur Biopsieentnahme und Ausdehnungsbestimmung standardmäßig durchgeführt wird. Mittels Biopsiematerial erfolgen die definitive Diagnosesicherung sowie ein histologisches Grading des Karzinoms. (6, 8–10, 15, 21)

Eine Abklärung des zahnärztlichen Status, Ernährungsstatus, der Schilddrüsenfunktion und die Erfassung der aktuellen Lebensqualität mit Funktionstests für Sprechen, Hören und Schlucken ergänzen das Staging für eine angepasste Therapieplanung. Bei Karzinomen unklaren Ursprungs (CUP = Cancer unknown primary), Oropharynx- und Nasopharynxkarzinomen wird zudem immunhistochemisch auf p16 bzw. durch In-situ-Hybridisierung auf EBV eine virale Beteiligung an der Genese untersucht. Einen Nutzen des p16 und EBV-Nachweises als prädiktiven Biomarker mit hoher Sensitivität und Spezifität konnten Studien bisher nur für Populationen mit sehr hohen Inzidenzen in Asien nachweisen. Die Anfertigung eines individuellen Tumorprofils ist jedoch im Hinblick auf die Entwicklung zukünftiger Therapieoptionen im Rahmen personalisierter Medizin sinnvoll. Hier stehen besonders der Phosphoinositol-3-Kinase Signalweg und Gene, die mit dem Umbau extrazellulärer Matrix und Hypoxie assoziiert werden, im Vordergrund. Zudem werden einige Rezeptortyrosinkinasen, wie EGFR, Her4 oder c-met bezüglich ihres Nutzens als negativ prognostische Marker untersucht. Ein regelhaftes Screening durch Bildgebung oder molekulargenetische Untersuchungen für die Früherkennung von Kopf-Hals-Tumoren ist derzeit jedoch nicht etabliert. (8–11, 22, 23)

Einen Sonderfall stellen Neubildungen innerhalb der Mundhöhle dar, da diese aus Präkanzerosen, wie Leukoplakie, Erythroplakie, aktinischer Keratose oder Lichen planus hervorgehen können. Das spezifische Risiko für den Übergang in ein Karzinom variiert dabei stark von sehr gering zu nahezu 100 % innerhalb von 20 Jahren für die proliferative verruköse Leukoplakie. Nicht verschiebbare Plaques sollten daher regelmäßig kontrolliert oder durch Resektion, Kryotherapie, Laser oder photodynamische Therapie entfernt werden. Eine medikamentöse Prävention wird bisher nur innerhalb von Studien untersucht. (4, 9)

1.1.4. Klassifizierung

Um Aussagen bezüglich der Überlebensprognose zu ermöglichen, erfolgt ein Staging nach den TNM-Klassifikationen der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) für die Ausdehnung des Tumors, lokalem Lymphknotenbefall und sonstiger Metastasierung. Seit der 8. Edition gibt es hier für Tumorlokalisationen im Oropharynx mit HPV-Nachweis und im Nasopharynx spezielle, von den anderen Kopf-Hals-Tumoren abweichende Staging Schemata. Risikofaktoren, wie Nikotin- oder Alkoholabusus gehen bis dato nicht in die Klassifikation mit ein. (9, 14, 24, 25)

Entscheidend sind hierbei die Ergebnisse aus Bildgebung, körperlicher Untersuchung und pathologischem Befund. Die Pathologie konzentriert sich im Rahmen des histologischen Gradings dabei zunächst auf die Bestimmung des vorliegenden Subtyps, beispielsweise mittels immunhistochemischen Tests auf Cytokeratin 5, 6 und p63 für plattenepithelialen Ursprung, Cytokeratin 7 für Beteiligung der Speicheldrüsen oder neuroendokriner Marker. Weitere wichtige histologische Beurteilungspunkte sind die Größe, das Wachstumsmuster und der Differenzierungsgrad über die Form der Keratinisierung, Kern-Plasma Relation oder Zahl atypischer Mitosen und nuklearer Pleomorphismen. Eine Beurteilung des Resektionsstatus erfolgt nach Vorliegen enger Schnittränder (<5 mm) oder keinem Abstand zu gesundem Gewebe (R1). Für Naso- und Oropharynxtumore ist hierbei zu beachten, dass Karzinome mit viraler Beteiligung meist deutlich weniger verhorrend und schlechter differenziert auftreten. Für die N- Klassifizierung ist die Größe und der Anteil pathologisch auffälliger, an den insgesamt entnommenen Lymphknoten sowie deren Lokalisation ausschlaggebend. Auffälligkeiten in der Bildgebung können ein entscheidender Hinweis auf weitere Formen der Metastasierung oder Fernmetastasen sein, welche, wenn vorhanden, immer als M1 eingestuft werden. (4, 9, 10)

Nasopharynx-Karzinome

Die Beurteilung des T- Status von Nasopharynxkarzinomen richtet sich nach der Ausdehnung und Involvierung verschiedener Umgebungsstrukturen, der N- Status nach Größe und Lokalisation der Lymphknoten. Als N1 werden retropharyngeale oder unilaterale zervikale Metastasen gewertet, als N2 bilaterale zervikale und als N3 Metastasen von einer Größe über sechs Zentimeter oder Extension unter den Krikoidknorpel (vgl. Tabelle 1). (21, 24) Dem EBV Status kommt in der aktuellen Version des Stagings keine Bedeutung zu. (9)

	N0	N1	N2	N3	M1
--	----	----	----	----	----

T0	--	II	III	IVA	IVB
T1	I	II	III	IVA	IVB
T2	II	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	III	IVA	IVB
T4	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB

Tabelle 1 TNM- Staging von Nasopharynxkarzinomen nach UICC Klassifikationen 8. Edition

HPV-negative Oropharynx-, Hypopharynx-, Larynx-, Mundhöhlenkarzinome

In der 8. Edition der UICC entfällt die Kategorie T0, während T4 Tumore noch genauer nach moderat (T4a) und stark lokal fortgeschritten (T4b) unterschieden werden. Für Tumore innerhalb der Mundhöhle kommt die DOI (*depth of invasion*) als Kriterium zur Beurteilung der Ausdehnung hinzu. Auch neu aufgenommen ist als Ergänzung zu Größe, Anzahl und Seite der Lymphknoten zudem die extrakapsuläre Extension von Tumorgewebe (ENE) für HPV-negative Tumore, sowohl innerhalb der klinischen als auch pathologischen Beurteilung des N-Status. Das führt zu einem Anstieg an IVB Tumoren, da alle ENE+ Lymphknoten als N3b klassifiziert werden. Eine Ausnahme stellen singuläre ipsilaterale Lymphknoten kleiner als drei Zentimeter dar, welche noch als N2a bewertet werden. In Gruppe N1 fallen singuläre ipsilaterale Knoten mit einer Größe von unter 3cm, in N2 multiple Metastasen und Metastasen bis 6cm (vgl. Tabelle 2). (12, 14, 24, 26, 27)

	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b	M1
T1	I	III	IVA	IVB	IVC
T2	II	III	IVA	IVB	IVC
T3	III	III	IVA	IVB	IVC
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB	IVC
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB	IVC

Tabelle 2 TNM- Staging von Larynx, Hypopharynx, Mundhöhlen und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen nach UICC Klassifikationen der 8. Edition

HPV-positive Oropharynxkarzinome

Das T- Staging erfolgt nach der maximalen Ausbreitung des Tumors bis zwei Zentimeter (T1), zwei bis vier Zentimeter (T2) und Ausdehnung auf die der Zunge zugewandten Seite der Epiglottis (T3) oder noch weiterer Strukturen (T4). Eine Unterscheidung innerhalb der T4 Tumore in a und b existiert in der 8. Edition, genau wie ein Tis Stadium nicht mehr. Auch bei HPV-positiven Tumoren können zwei verschiedene Klassifikationssysteme zum N-Staging angewendet werden. Klinisch werden die Metastasen dabei nach Lateralität und Größe eingeteilt (N1: ipsilaterale < 6 cm, N2: sonstige < 6 cm, N3: alle > 6 cm), beim pathologischen Staging hingegen nur nach Anzahl der Lymphknoten (N1: 1-4, N2: > 4) (vgl. Tabelle 3). Die prognostische Bedeutung einer extranodalen Ausbreitung für HPV-positive Tumoren wird

aktuell in Studien diskutiert, findet in der 8. Edition aber noch keinen Platz (28). Insgesamt bewirkt die Einführung des separaten Stagingsystems ein starkes Downstaging vieler OPC, da eine Lymphknotenbeteiligung geringere Auswirkungen auf die Stadienzuteilung besitzt, was der insgesamt deutlich besseren Prognose HPV-positiver Oropharynxkarzinome besser gerecht wird. (4, 9, 12, 14, 24, 25, 28, 29)

T	cN0	pN0	cN1	pN1	cN2	pN2	cN3	M1
T0	--	--	I	I	II	II	III	IV
T1	I	I	I	I	II	II	III	IV
T2	I	I	I	I	II	II	III	IV
T3	II	II	II	II	II	III	III	IV
T4	III	II	III	II	III	III	III	IV

Tabelle 3 TNM- Staging von HPV-positiven Oropharynx Karzinomen nach UICC Klassifikationen 8. Edition

Maligne Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich ungeklärten Ursprungs (CUP) werden bei immunhistochemischem p16 Nachweis (ca. 90 %), wie HPV-positive OPC, bei Nachweis von EBV-DNA, wie NPC eingeordnet. (3, 14, 24)

1.1.5. Therapie

Kopf-Hals-Tumore gehören zu den Neubildungen sehr schnellen Wachstums und früher Metastasierung. In verschiedenen Studien konnten eine Verdopplungsrate von unter 100 Tagen und eine Lymphknotenmetastasierung bei 20 % der unbehandelten Tumore innerhalb von 28 Tagen beobachtet werden. (20, 30, 31) Ohne Behandlung liegt die Überlebensprognose so meist bei wenigen Monaten. (32) Für eine optimale Prognose sollte daher möglichst zeitnah zur Diagnose eine Vorstellung in einem multidisziplinärem Tumorboard und anschließende Therapie in einem darauf spezialisierten Zentrum erfolgen. (8–10)

Frühstadien

In frühen Stadien sollte möglichst eine unimodale Therapie angestrebt werden. Die chirurgische Resektion empfiehlt sich besonders für Tumore im Bereich der Mundhöhle, der Nasenhaupt- oder Nebenhöhlen oder bei CUP, während bei nasopharyngealen Tumoren die Radiotherapie (RT) im Vordergrund steht. Karzinome im Bereich des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx können mit primärer Resektion oder Bestrahlung ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie therapiert werden. Hierbei sollten stets individuelle

Risiken und nach ausführlicher Aufklärung die Patientenentscheidung miteinbezogen werden. (8–11, 13, 21)

Bei der Bestrahlung werden der Primärtumor, sein direktes Umfeld sowie pathologische Lymphknoten mit einer Dosis von 70-72 Gy bestrahlt, weniger gefährdete Stellen mit 50-60 Gy, um der Gefahr okkulter Metastasierung Rechnung zu tragen. Um Strahlenschäden wie Mukositis, Speicheldysfunktionen, Xerostomie, Trismus, Osteoradionekrosen oder Fibrose zu verringern, werden zunehmend gezielte Bestrahlungsverfahren eingesetzt. Hierzu gehören die Protonentherapie, IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*), adaptive RT (Reevaluation der Strahlenmenge im Verlauf der Therapie), hypoxische Radiosensitizer oder VMAT (*Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy*), welche umliegende Strukturen besser schonen und so durch Reduktion von Langzeitnebenwirkungen die daraus resultierende Lebensqualität verbessern. Bei Bestrahlung von Larynxtumoren wird für kontrollierte Ergebnisse eine Hypofraktionierung der Strahlung empfohlen. (8–11) Auch im operativen Bereich kommen zunehmend technische Neuerungen wie transorale Robotertechniken (TORS) oder Lasertechniken zum Einsatz. Sie sind weniger invasiv, erweitern den anatomisch erreichbaren OP-Bereich und sorgen oftmals für bessere Ergebnisse in der Organfunktionserhaltung. (9–11)

Bei operativen Ansätzen wird, außer bei frühen Glottis- und oberflächlichen T1 Mundhöhlenkarzinomen, ergänzend eine selektiv ipsilaterale Lymphknoten Resektion (ND) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) zur Reduktion des Rezidiv- und Metastasierungsrisikos empfohlen. Eine primär radikale Neck Dissektion ist lediglich bei Invasion des N. accessorius, M. sternocleidomastoideus oder der V. jugularis interna indiziert. (4, 8–11) Indikationen für eine adjuvante Radiotherapie können T-Stadium 3-4, mehrere Lymphknotenmetastasen und ggf. lymphovaskuläre oder perineurale Infiltration sein, während ENE+ oder knappe Resektionsränder (< 5mm) eine Radio(chemo)therapie (RCT) erfordern.

Allgemein gilt es jedoch, eine sogenannte trimodale Therapie mit adjuvanter RCT im Anschluss an eine OP aufgrund der vielen, oftmals auch chronischen Nebenwirkungen zu vermeiden. Vor allem bei HPV-positiven Tumoren sollten OP-Indikationen besonders kritisch gestellt werden und bei bereits klinisch evidenter Beteiligung mehrerer LK oder grenzwertiger Resektabilität, eine primäre RT oder RCT abgewogen werden. (3, 9–11, 33) Als inoperabel gelten Tumore mit Beteiligung der Schädelbasis, der Wirbelsäule, der Arteria carotis interna, der prävertebralen Faszie und Hirn- oder Oligometastasen. (11)

Eine Deeskalation für viral bedingte Oropharynxkarzinome mit niedrigem Risiko (Stadium I/II und weniger als 10 pack-years) durch Hypofraktionierung zeigte in einigen klinischen Studien

keine negativen Auswirkungen. Der Einsatz von Cetuximab, einem EGFR-Antikörper in Kombination mit RT als Variante zur RCT wird jedoch nicht empfohlen. (3, 9, 10, 34)

Fortgeschrittene Stadien

Bei fortgeschrittenen Tumoren (Stadium III und IV) ist neben dem primär chirurgischen Verfahren mit oder ohne Rekonstruktion (Gewebetransplantate) auch eine Radio(chemo)therapie der Standard. (8–11, 21) Eine neoadjuvante Platin- und Taxan-basierte Induktionschemotherapie kommt vor allem bei selektierten fortgeschrittenen Hypopharynx- und Larynxkarzinomen mit dem Ziel des Organerhaltes zum Einsatz. Zielsetzung ist eine Vermeidung der totalen Laryngektomie oder Erleichterung akuter Symptome wie Atemnot durch eine schnelle Größenreduktion. Bei gutem Ansprechen können mit anschließender Bestrahlung optimierte Ergebnisse im Rahmen der Organerhaltung mit verbesserter Sprechfunktion und Lebensqualität erzielt werden (DELOS 2). (35) Kann durch die neoadjuvante Behandlung nicht mindestens eine partielle Remission erzielt werden oder liegt ein funktionsloser Larynx vor, wird eine chirurgische Resektion mit adjuvanter RT/ RCT angestrebt. Eine weitere Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin können fortgeschrittene nasopharyngeale Karzinomen, besonders bei Nachweis einer viralen EBV Beteiligung sein. (8–11, 35)

Die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen ist auch in fortgeschrittenen Stadien eher Domäne der Chirurgie mit anschließender adjuvanter Behandlung nach den oben genannten Kriterien. Eine Bestrahlung kann bei sehr oberflächlichen Karzinomen erwogen werden, während die Radio(chemo)therapie eine Option bei Inoperabilität bietet. (9–11)

Rezidive und Metastasen

Bei der Behandlung von rezidierten oder metastasierten Tumoren, die sich für eine kurative Therapie nicht qualifizieren, stehen verschiedene systemische Ansätze zur Verfügung.

Erste Wahl ist hierbei eine Immuntherapie mit Pembrolizumab, ein IgG4-Antikörper gegen PD1-positive Zellen, die normalerweise eine Immunreaktion gegen Tumorzellen unterdrücken. Voraussetzung hierfür ist ein CPS (*combined positive score*, Anteil PDL1-positiver Zellen) von $\geq 1\%$ als Biomarker für ein Ansprechen auf die Therapie. Neben einer Monotherapie kann bei unklaren CPS Score auch eine Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Cis-/Carboplatin, angelehnt an die KEYNOTE-048 Studie, angewendet werden. Für Patienten, die sich nicht für eine Behandlung mit Pembrolizumab qualifizieren, steht der monoklonale Anti-EGFR Antikörper Cetuximab zur Verfügung, der ebenfalls in Kombination mit Platin und 5-FU

(EXTREME- Regime) oder Docetaxel (TPEx-Regime) verwendet wird. Im Vergleich zeigte Pembrolizumab als Monotherapie die höchste durchschnittliche Überlebensdauer bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen, die Ansprechraten liegen jedoch niedriger als bei Kombination mit Chemotherapeutika (KEYNOTE-012, KEYNOTE-055). (1, 3, 9, 10, 22, 36, 37)

Für Patienten, die nicht auf eine Platinbehandlung ansprechen oder innerhalb von 6 Monaten neue Rezidive oder Metastasen entwickeln, empfiehlt die CHECKMATE-141 Studie eine Umstellung auf den IgG4-Antikörper Nivolumab. Als Nebenwirkungen einer Immuntherapie können Entzündungsreaktionen, wie eine Pneumonitis oder Colitis auftreten, woraufhin eine sofortige Therapieunterbrechung und systemische Kortisongabe erfolgen sollte. (1, 3, 9, 10) Treten Rezidive oder Metastasierung auch nach Immuntherapie auf, kann auf den singulären Einsatz von Methotrexat, Taxanen oder Cetuximab zurückgegriffen werden. Alternativ oder ergänzend kann neben einer systemischen Therapie auch eine palliative Bestrahlung oder Best Supportive Care zum Einsatz kommen. (10, 11)

Kleine lokale nasopharyngeale Rezidive können auch kurativ durch erneute Bestrahlung mit Resektion oder Chemotherapie behandelt werden. Ist dies nicht möglich wird eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine vor IMRT empfohlen. (8, 9, 11) Weitere vielversprechende Ansätze aus der Forschung sind der Einsatz monoklonaler CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab), CAR-T-Zell-Therapie, Angiogenese-Hemmer, onkolytischer Viren oder T-Zellen gegen E6/7 Peptide. (3, 9)

1.1.6. Nachsorge

Über die Hälfte aller Kopf-Hals-Tumore bilden Lokal- oder Fernmetastasen, einen Großteil davon innerhalb des ersten Jahres, weshalb eine engmaschige Nachsorge unerlässlich ist. Häufigste Lokalisationen sind hierbei die Lunge, Knochen und distale Lymphknoten. (6, 21) Um etwaige Rezidive und Metastasierungen früh zu entdecken, sollte eine regelmäßige standardisierte Kontrolle mittels flexibler Endoskopie, Halsultraschall und Schnittbildgebung (CT-Thorax, PET-CT) sowie ggf. zusätzlich eine Kontrolle des Plasmaspiegels auf HPV- und EBV-DNA erfolgen. (3, 8) Weitere Bildgebung kann bei neuer Symptomatik oder Auffälligkeiten im Rahmen der Untersuchung als Ergänzung dienen. Gleichzeitig kann so auf sekundäre Primärtumore kontrolliert werden, die vor allem im Kopf-Hals-Bereich und der Lunge bei HNSCC-Patienten vermehrt auftreten. (3, 8–11) Überdies besitzt jede der aktuell angewandten Therapieoptionen ein eigenes Spektrum an körperlichen, emotionalen, sozialen

und funktionalen Nebenwirkungen, auf welche Patienten vorbereitet sein sollten. Zu toxischen Spätfolgen gehören Xerostomie, Trismus, Hirnnervenschädigungen, Einschränkungen des Hörvermögens, Schmerzen oder die Neubildung anderer Tumore durch eine Bestrahlung. Auch eine kognitive Funktionsabnahme und Einschränkungen alltäglicher Funktionen, wie Schlucken und Sprechen, sind mit 50 % nach RT sehr häufig und oft auch langfristig bestehend. Besonders nach größeren rekonstruktiven Eingriffen können Körperbildstörungen, Selbstwertprobleme oder soziale Isolation auftreten. Zusammen resultiert dies in einer subjektiv angegebenen Reduktion der Lebensqualität um 15 % und einem vierfach höherem Suizidrisiko, weshalb Patienten auch nach abgeschlossener Therapie medizinisch und psychologisch angebunden bleiben sollten. (3, 8, 9)

1.2. Covid Pandemie

1.2.1. Das Virus

Struktur

Das SARS-CoV 2 Virus gehört zu den Betacoronaviridae aus der Gruppierung der RNA Viren, welche primär den Respirationstrakt befallen. Aufgrund der Replikation von SARS-CoV 2 bereits im oberen Nasen- und Mundraum können Betroffene dabei schon vor Symptombeginn infektiös sein. Im Mittel beträgt die Inkubationszeit 5 bis 6 Tage, bei schwerer Erkrankung oder immunsupprimierten Patienten kann die Infektiosität jedoch auch länger bestehen. Die Infektion erfolgt überwiegend durch die respiratorische Aufnahme virushaltiger Aerosole. Weitere Übertragungswege wurden zunächst diskutiert, scheinen jedoch eine sehr untergeordnete Rolle zu spielen. (38–40)

Erkrankung

Das SARS-CoV 2 Virus kann ein breites Spektrum an Symptomen verursachen, die unter dem Akronym Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) zusammengefasst werden. In den häufigsten Fällen kommt es dabei zu einem milden Verlauf mit trockenem Husten (68 %), Dyspnoe (19 %), Geschmacks- und Geruchsstörungen und unspezifischer Krankheitssymptomatik (Fieber, Erschöpfung, Myalgie, Kopfschmerzen). Die Entwicklung eines lebensbedrohlichen ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) oder einer Pneumonie wird besonders häufig bei Patienten mit vorbestehender Grunderkrankung und höheren Alters beobachtet. Während die Gesamtmortalität weltweit bei ca. 1,31 % liegt, wurde für über 70- Jährige eine Case-Sterblichkeit von 8 bis 22,5 % beschrieben, mit der Folge, dass diese in Deutschland, Stand Mai 2022, über 85 % der Todesopfer ausmachten. (20, 39–43)

Ausbreitung der Pandemie

Die ersten bestätigten Fälle stammen aus der chinesischen Millionenstadt Wuhan, nachdem dort Ende Dezember 2019 auffällig viele Pneumonien gemeldet wurden. Durch die mit Genomsequenzierung bestätigte, sehr enge Verwandtschaft mit Sars-artigen Fledermaus Coronaviren, gilt als wahrscheinlichste Ursprungslokalisierung eine zoonotische Infektion über Fledermäuse auf dem dortigen Fischmarkt. Von China ausgehend verbreitete sich das Virus in den Folgewochen in 190 Länder weltweit, sodass die WHO am 11.03.2020 Covid-19 offiziell zur Pandemie erklärte. (40, 42, 43)

1.2.2. Maßnahmen und Folgen in Deutschland

Am 27.01.2020 wurde der Krankheitserreger erstmals auch in Bayern bestätigt, in den nächsten Wochen folgten positiv bestätigte Fälle auch in allen anderen Bundesländern Deutschlands. (38) Durch starke Einschränkungen des öffentlichen und privaten Lebens durch die Bundesregierung und steigende Temperaturen konnte eine erste Welle im Mai 2020 beendet werden. Auf ein Plateau der Niedriginzidenzen bis Oktober 2020 folgte in der Wintersaison jedoch ein erneuter Anstieg der gemeldeten Fälle. Ein zweiter Peak im Mai 2021 ging auf die, ab Februar auch in Deutschland gemeldete, Variante B 1.1.7. zurück, welche mit einer erhöhten Infektiosität und ausgeprägterer Symptomatik assoziiert ist. Auch im folgenden Winter wechselte, nach einem erneuten niedrigem Sommerplateau, die dominante Virusvariante. Die neue Omikron-Variante, die im Januar 2022 bereits 70 % der Fälle ausmachte, war dabei nochmals infektiöser als die vorhergehende Delta-Variante, was zu einem Anstieg der Inzidenzen auf Rekordhöhen führte. (44) Ab April 2022 sanken die Inzidenzen deutschlandweit wieder.

Für eine übersichtliche Darstellung der Pandemie Entwicklung innerhalb Deutschlands wird diese in Wellen und Zwischenphasen gegliedert. Hierfür werden unter anderem die 7-Tage-Inzidenz (Summe der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner), Reproduktionszahl, Hospitalisierungsrate, Inzidenz schwerer Atemwegserkrankungen, sowie die Bestimmung der vorherrschenden „variant of concern (VOC)“ über Genomsequenzierung verglichen. Dadurch ergibt sich in den Wintermonaten ein teils fließender Verlauf von mehreren Wellen ineinander (45). An dieser vom RKI veröffentlichten Einteilung orientiert sich die Phasengliederung in Abb. 1, auf welche sich auch die nachfolgende Datenanalyse bezieht.

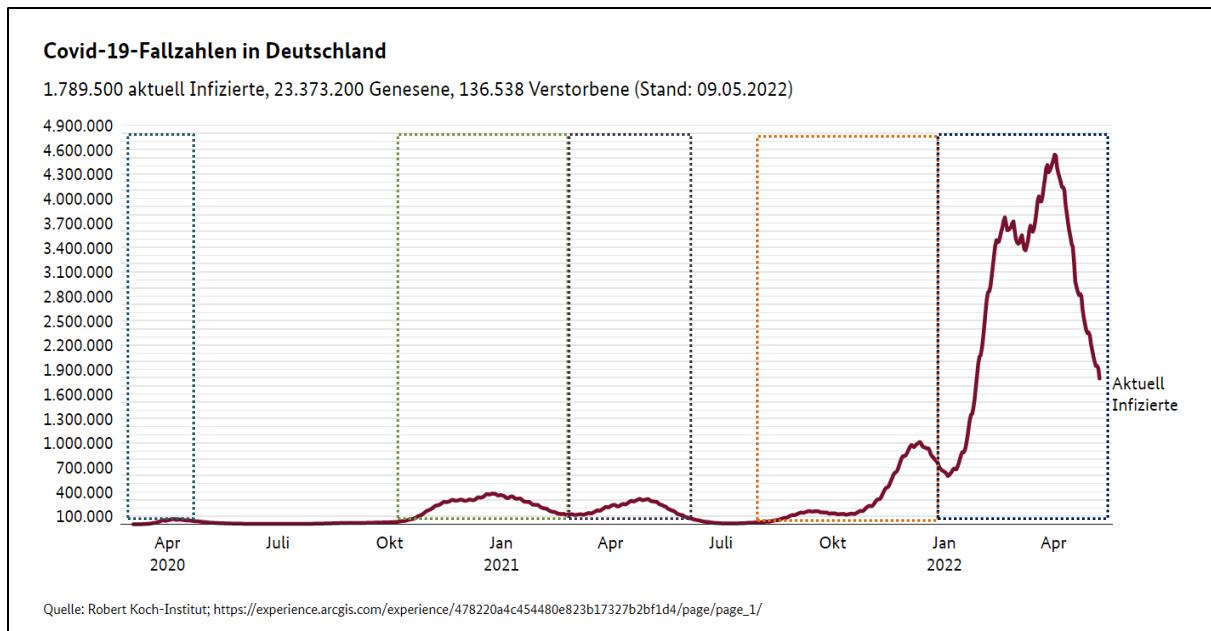


Abbildung 1 Überblick der 7- Tage Inzidenz in Deutschland bis einschließlich 09.05.22 (aufgerufen am 11.05.22) (46)

Phase	Beginn (KW)	Ende (KW)
Welle 1	10/2020	20/2020
Sommerplateau 2020	21/2020	29/2020
Welle 2	40/2020	8/2021
Welle 3 (VOC Alpha)	9/2021	23/2021
Sommerplateau 2021	24/2021	30/2021
Welle 4 (VOC Delta)	31/2021	51/2021
Welle 5 (VOC Omikron)	52/2021	

Abbildung 2 Phasen der Pandemieentwicklung innerhalb Deutschlands, KW = Kalenderwoche, VOC = variant of concern

Öffentlicher Bereich

Um die ab März zunehmende Zahl gemeldeter Infektionsfälle unter Kontrolle zu halten, reagierte die Bundesregierung ab 16.03.2020 mit starken Einschränkungen des öffentlichen und privaten Lebens. Einrichtungen des Publikumsverkehrs wie Bars, Museen und Diskotheken, sowie nicht systemrelevanter Einzelhandel mussten schließen. Größere Veranstaltungen, unabhängig ob religiösen, sportlichen oder kulturellen Hintergrunds wurden verboten. Am 22.03.2020 wurden diese Maßnahmen nochmals um Zwangsschließungen von Restaurants und Schulen erweitert und ein Versammlungsverbot erlassen, wonach zeitgleicher Kontakt zu mehr als einer haushaltsfremden Person verboten und mit Bußgeldern geahndet wurde. Die Bevölkerung wurde dazu aufgerufen, die Wohnung nur in dringenden Fällen zu verlassen und wenn möglich von zu Hause zu arbeiten. Diese strengen Maßnahmen wurden in

den Folgewochen immer wieder verlängert und erst ab Ende April, unter Beibehaltung gewisser Hygiene-Konzepte, wie der Pflicht des Mund-Nasen-Schutzes in öffentlichen Einrichtungen oder Verkehrsmitteln, gelockert. (38, 47–49) Nach einer kurzen Phase der Normalität während der Sommermonate 2020 schränkten am 06.12.2020 erlassene Schließungen und Kontaktverbote das Leben der deutschen Bevölkerung erneut stark ein. Die ab 26.12.2020 begonnenen Impfungen ermöglichten regional Lockerungen für Gastronomie und Einzelhandel in Kombination mit aktuellem Antigentest oder Impfnachweis bei 7-Tage-Inzidenzen unter 35 oder 50. Weiterhin galt jedoch die „Notbremsen“-Verordnung, die es den Ländern ermöglichte bei steigenden Inzidenzen zusätzliche Regelungen zu erlassen, um eine Überlastung der Kliniken zu verhindern. Erst der Beschluss vom 06.05.2021, Geimpfte und Genesene von einem Großteil der Einschränkungen auszunehmen, führte zu einer langsamem Normalisierung des öffentlichen und privaten Lebens in Deutschland. (44, 47)

Ähnliche Hotspot Regelungen galten auch während der Wellen vier und fünf, wobei, bedingt durch neue Varianten, nun die Hospitalisierungsrate (hospitalisierter Anteil der Covid positiv-getesteten Personen) zur Abschätzung der Auslastung der Intensivstationen verwendet wurde. (50) Bei Raten kleiner drei bzw. sechs waren in den jeweiligen Landkreisen teilweise Sport-, Freizeit- und Kulturveranstaltungen, Gastronomie, Einzelhandel, Beherbergungen und körpernahe Dienstleistungen zulässig. Hierfür war jedoch der Nachweis eines gültigen Impf- oder eines Genesenen-Status (2G), ggf. durch einen zusätzlichen negativen Antigentest ergänzt (2G+), nötig. Am 04.03.2022 durften auch Tanzlokale unter Beibehalten der 2G-Regel erstmals wieder öffnen und ein Besuch der Gastronomie war mit Nachweis eines negativen Antigentests möglich. Im Laufe des Monats folgte ein Ende der Kontaktbeschränkungen und Lockerungen der Quarantäneregelungen. Trotz stetig weiterlaufender Impfkampagnen der Bundesregierung wurde die Einführung einer generellen Impfpflicht im April 2022 vorerst verworfen. (44, 47)

Medizinischer Bereich

Insbesondere der medizinische Sektor war seit Beginn der Pandemie in vielen Bereichen von strengerer Regelungen betroffen. Hervorzuheben ist hierbei der Erlass der Bundesregierung vom 12.03.2020. Dieser forderte Kliniken zu verschärften Hygienekonzepten, der Absage aller elektiven Eingriffe und einer Stärkung der Material- und Personalkapazitäten auf den Intensivstationen auf. Als Ausgleich für freigehaltene Betten wurde finanzielle Kompensation zugesichert. In Folge wurden Normalstationen zu Covidbetten, OP-Säle in Intensivzimmer und viele Mitarbeiter der regulären Anästhesiologie in intensivmedizinisches Personal umgewandelt. (44, 51) Zusätzlich wurde die OP-Durchführung durch die stark erhöhte

Infektionsgefahr bei vielen aerolisierenden Eingriffen (Tracheotomie, Spiegelung der oberen Luft- und Speisewege etc.), Verfügbarkeit von Schutzausrüstung und teilweise Inkompatibilität von OP-Techniken und Geräten mit der Schutzausrüstung erschwert. (32, 38, 39, 48, 52, 53) Als Folge gaben in mehreren weltweiten Untersuchungen zur Tumorversorgung, bis zu 88 % der Einrichtungen an, durch die Pandemie von Einschränkungen innerhalb der Versorgungsketten oder durch Personalverfügbarkeit eingeschränkt zu sein. (54)

Im ambulanten Sektor wurde eine Reduzierung des Arzt-Patienten Kontakts durch die Einführung der telefonischen Krankschreibung, Aussetzen von Spezialuntersuchungen und Nachsorge-/Kontrollterminen oder deren Umstellung auf Telemedizin angestrebt. Zudem konnten Früherkennungsmaßnahmen nur noch reduziert in Anspruch genommen werden, da beispielsweise Einladungen zur Mammographie zwischenzeitlich komplett ausgesetzt wurden und zahnärztliche Besuche in einigen Bundesländern nur noch in Notfällen möglich waren. Der Zugang zu Kliniken und Praxen unterlag strengen Zugangsbeschränkungen, um interne Covid Ausbrüche zu verhindern. (20, 38, 48, 53, 55–57)

Die Restriktionen zeigten starke Auswirkungen auf die ambulante, operative und notfallmäßige Versorgung von Patienten. In verschiedenen Untersuchungen konnte an deutschen Kliniken teils ein Rückgang von 40 bis 50 % der Patienten im ersten Lockdown beobachtet werden. Ähnliche Studien liegen auch für die Zahl der durchgeführten Eingriffe vor, wonach allein im März und April 2020 1,6 Millionen Eingriffe verschoben wurden, wobei der Rückgang je nach Fachgebiet von -35 % bis zu -70 % variiert und verstärkt kleinere chirurgische Disziplinen, wie die Augen- oder Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, betrifft. Den stärksten Rückgang meldeten hierbei ambulante Versorgungs- und Operationszentren mit -57 % während des 1. Lockdowns, was durch den dort hohen Anteil an nicht lebensnotwendigen, weniger dringlichen Eingriffen zu erklären ist, wobei die Zahl sich auch nach den Lockerungen im Sommer nicht auf ihr altes Niveau erholtete. (20, 48, 49, 52, 57–59)

Als Reaktion auf die sinkenden Patientenzahlen wurde der Anteil, der nur für Covid Patienten freigehaltenen Betten ab Mai auf 25 bis 30 % reduziert und die Bevölkerung aufgerufen Arzttermine zur Abklärung zeitnah wahrzunehmen. Ab Herbst war die Auszahlung der Betten-Pauschale an die Inzidenz und Intensivauslastung des Landkreises geknüpft, wodurch willkürlich und unnötig ungenutzte Bettenkapazitäten reduziert werden konnten. Elektive Eingriffe mussten ab dem 18.11.2020 jedoch erneut zum Großteil abgesagt werden, was im Dezember 2020 zu einer Reduktion der OP-Fallzahlen von -14 % in Niedrig- und -38 % in Hochinzidenzgebieten führte. (47, 52, 57, 58)

Ein Rückgang dieser Größenordnung lässt sich jedoch nicht allein durch die zwangsmäßige Reduktion elektiver Eingriffe und Patienten erklären, was Zahlen aus deutschen Notaufnahmen bestätigen. Die Tendenz, medizinische Hilfe auch bei Beschwerden oder Notfällen weniger oder erst verspätet in Anspruch zu nehmen wurde für verschiedene Länder in Studien belegt. (49, 60) Dies könnte unter anderem auf eine hohe Infektionsangst von Seiten der Patienten zurückzuführen sein. Dazu kommen Unsicherheiten bezüglich der eigenen Krankheitsschwere und Auslastung der Notaufnahmen, die, vor allem bei milder Symptomatik, zu Bagatellisierung führen können. Neben den Zugangsbeschränkungen für medizinische Einrichtungen, kann auch der Aufruf in der Verfügung der Bundesregierung vom 20.03.2020 physische und soziale Kontakte auf das absolute Minimum zu begrenzen, abschreckende Wirkung auf Patienten haben. (48, 49, 53, 61, 62) Unter HNSCC Patienten gaben zudem 58 % an, Ängste vor einer Isolation innerhalb des Klinikums zu haben, und 40 % der Tumorpatienten äußerten Zweifel an der Behandlungsqualität unter Pandemieumständen, was die Tendenz verstärken könnte. (20)

1.3. Fragestellung

In der Arbeit soll zunächst untersucht werden, ob es durch die oben genannten Faktoren zu Abweichungen der Fallzahlen bei onkologischen Patienten in der Oberpfalz und Niederbayern nach Beginn der Covid-19 Pandemie kam. Ein zweiter Teil untersucht auf einen Stadien-Shift sowie veränderte TNM-Klassifikationen. Grundlage ist die Studienhypothese, dass die Reduktion ambulanter Krankenversorgung kombiniert mit dem teilweisen Aussetzen von Früherkennung und Spezialuntersuchungen dazu führte, dass Patienten erst mit hoher Symptomlast, welche meist mit fortgeschrittenen Karzinomen assoziiert ist, medizinische Hilfe in Anspruch nahmen.

Ein dritter Schwerpunkt der Auswertung lag auf Veränderungen der angewandten Therapien und möglichen Ausfällen oder Verzögerungen durch die Pandemie. Insbesondere im Hinblick auf die in einigen Studien berechnete dringend nötige Steigerung der Behandlungen, um die während des Lockdowns abgesagten Eingriffe aufzuholen und negative Folgeschäden zu vermeiden.

So zeigt Abbildung 3 beispielsweise das erhöhte Mortalitätsrisiko als Folge der Verzögerungen für verschiedene Lockdown-Szenarien. Die Berechnungen erfolgten mit dem von Matos et al. (32) entwickelten Covid Cancer-impact Calculator (COCIC) und basieren auf Studien zur kritischen Zeit bis Therapiebeginn (TTI) von 67 Tagen bei Murphy et al. (63). Auf Grundlage

von realen Daten für Inzidenz und TTI mehrerer europäischer Zentren wurden so 2.347 (+3,5 %) zusätzliche Todesfälle pro Jahr prognostiziert, falls kein entsprechender Aufholeffekt erreicht werden sollte. In dem Szenario einer Inzidenzreduktion um 50 % für 90 Tage, bei einem durchschnittlichen Intervall von 60 Tagen zwischen Diagnose und Therapiebeginn (TTI), wäre beispielsweise eine anschließende Steigerung auf 110 % für 450 Tage nötig, wobei das Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres trotzdem über 10 % erhöht läge (vgl. Abb. 3, (32)). Ein Artikel von Klußmann et al. (59) forderte hingegen eine Steigerung der Behandlungen auf 110% für 189 Tage, um die verschobenen Eingriffe aufholen zu können.

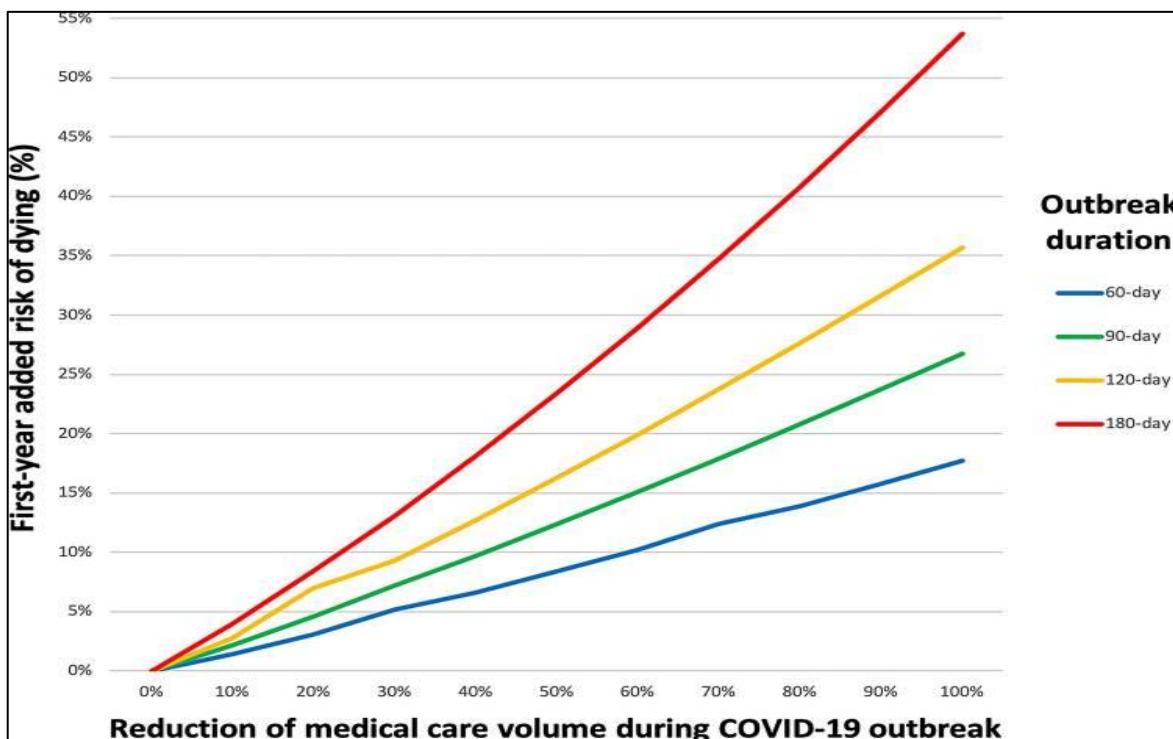


Abbildung 3 zusätzliche 1-JahresMortalität nach Dauer und Stärke der Reduktion medizinischer Versorgung während der Covid-19 Pandemie nach Berechnungen des COCIC von Matos et al.

Ob diese Kompensation im Raum Oberpfalz und Niederbayern gelungen ist und eine Verschleppung der Diagnostik und Therapieverzögerungen vermieden werden konnte, ist eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit.

Dabei soll innerhalb aller Fragestellungen, neben Veränderungen der Pandemiejahre zum Referenzzeitraum (2017 bis 2019) auch auf mögliche Differenzen innerhalb der Pandemiephase zwischen Lockdown-Zeiträumen und Lockerungsphasen sowie auf Unterschiede zu Beginn und im späteren Verlauf der Pandemie geachtet werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Als Studiendesign wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit Registerdaten aus dem Klinischen Krebsregister (KKR) für die Region Niederbayern-Oberpfalz gewählt. Eingeschlossen wurden hierbei histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich mit den ICD-10 Diagnosen C00-14 und C32. Patienten mit bösartigen Neubildungen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen C30-31, sowie Lokalisation an äußerer Ober- und Unterlippe C00.0 - C00.1 oder den großen Speicheldrüsen C07- 08 waren ausgeschlossen. Erfasst wurden Karzinome mit Erstdiagnose im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 30.06.2022. Patienten mit Erstdiagnose in den Jahren 2017, 2018 und 2019 dienten als Referenzgruppe zu dem Pandemiezeitraum 2020 bis 2022. Das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg umfasste neben der Stadt Regensburg (153 000 Einwohner) auch die Regierungsbezirke Niederbayern und Oberpfalz ohne Stadt und Landkreis Landshut. Innerhalb dieser Studienpopulation wurden die Parameter Alter, Geschlecht, prä-/ postoperative Histologie und klinisch/pathologisches Staging erhoben. Ebenso wurden der Zeitpunkt der Diagnose und Angaben zur angewandten Primär- und Folgetherapie (Operation, Neck Dissektion, Systemtherapie, Bestrahlung) in den Datensatz aufgenommen. Nicht enthalten sind Angaben onkologischer Patienten, die erst nach dem 05.03.2023 an die Melderegisterdatenbank in Regensburg gemeldet wurden.

Das Tumorzentrum Regensburg-Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg wurde im Jahr 1991 gegründet und ist ein unabhängiges Qualitätssicherungszentrum. Es erhält Daten von über 1500 niedergelassenen Ärzten, dem Universitätsklinikum Regensburg, sowie über 50 Krankenhäusern in der Oberpfalz und Niederbayern. Innerhalb dieses Gebiets können so sektorübergreifend und verlaufsbegleitend Diagnose und Behandlungsdaten von Tumorerkrankungen dokumentiert werden. Diese Informationen werden in dem Tumordokumentationssystem TUDOK erfasst und laufend aktualisiert. Daraus können der aktuelle Versorgungsbedarf, bestehende Ressourcen, ablaufende Versorgungsleistungen, sowie epidemiologische oder klinische Entwicklungen abgeleitet werden. Diese Informationen werden an das epidemiologische Krebsregister weitergeleitet oder im Rahmen onkologischer Versorgungsforschung und Lebensqualitätsforschung ausgewertet. Zielsetzung ist, durch die Bereitstellung von Daten, eine Leitlinienimplementierung zur Qualitätssicherung und Verbesserung der klinischen

Behandlungsmethoden zu erreichen. Dadurch fungiert es als Schnittstelle zwischen Wissenschaft und onkologischer Praxis. Die Datenschutzvorgaben werden dabei streng nach den Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes (KFRG § 65c SGB V) und des Bayerischen Krebsregistergesetzes eingehalten.

2.2.Datenerhebung

Der Datensatz wurde durch Mitarbeiter des Tumorzentrums aus dem Tumordokumentation-System TUDOK konfiguriert und aufbereitet. Enthaltene patientenbezogene Daten wurden pseudonymisiert und mit Patientenidentifikationsnummer hinterlegt. Diese diente zum Abgleich und Kontrolle auf Vollständigkeit der enthaltenen klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben mit Inhalten aus Arztbriefen und Befunden innerhalb des SAP- Netzwerkes. Hierbei wurde stets auf eine strenge Einhaltung des Datenschutzes von Patientendaten geachtet.

2.3.Statistische Methoden und Analysen

Für die anschließende Auswertung wurde das Statistik- Programm SPSS (Statistics for Windows, version 28.0, Armonk, NY: IBM Corp) verwendet. Als Lagemaße der deskriptiven Statistik metrischer/ quantitativer Variablen dienten arithmetischer Mittelwert und Median. Als Streuungsmaß wurden Minimum, Maximum, Standardabweichung und Varianz verwendet. Graphisch erfolgte die Darstellung metrischer Häufigkeitsverteilung bei den verschiedenen Fragestellungen zu Therapieverzögerungen durch Histogramme. Zur Untersuchung von Abweichungen bei Zeitabständen wurde zunächst durch den Levene Test auf Varianzen-Gleichheit getestet. Entsprechend den Ergebnissen wurde anschließend zum Vergleich der Mittelwerte ein T-Test oder bei ungleichen Varianzen ein Welch Test durchgeführt. Bei einer schießen Verteilung erfolgte eine Testung mit Rängen nach Mann Whitney U. Sämtliche Untersuchungen erfolgten auf einem 95% Konfidenzintervall und Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Zur Darstellung kategorialer/qualitativer Variablen wurden Häufigkeits- und Kontingenztabellen mit absoluten und relativen Verteilungen verwendet. Variablen dieser Art waren beispielsweise Inzidenz, UICC- Stadium, TNM- Klassifikation oder erfolgte Primärtherapie. Graphisch wurde hier auf Balkendiagramme zur Darstellung des Verlaufs der Inzidenz und auf Linien-/ Kreis-/ Flächen- oder Stapelbalkendiagramme bei Fragestellungen zu

UICC-Stadien, TNM-Klassifikationen und primärer Therapie zurückgegriffen. Zur Analyse unverbundener kategorialer Variablen auf signifikante Abweichungen wurde der Chi- Quadrat Test nach Pearson angewendet. Auch hierfür wurde ein Konfidenzintervall von 95% und Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Die Inzidenz wurde als Neuerkrankungen pro Monat, Quartal oder Jahr definiert. Das Staging erfolgte nach der 8. Auflage der UICC (Union for International Cancer Control) in 0, I, II, III, IV. Innerhalb der TNM-Klassifikationen erhielt jeder Tumor eine Zuordnung nach Tumogröße (Tis, T0, T1, T2, T3, T4, Tx/ka), Nodalstatus (N+ = N1-3), N0, Nx/ka) und Metastasierung (M1, M0, Mx/ka). In allen Unteranalysen wurden Patienten ohne Angabe des jeweiligen Parameters von der Auswertung ausgeschlossen. Da solche Datenlücken durch Verzögerungen bei der Meldung von Patientendaten an das Tumorzentrum gehäuft in 2022 auftraten, wurde der Pandemie-Untersuchungszeitraum, außer für die Auswertung der Inzidenz, auf die Jahre 2020 und 2021 beschränkt.

Zur Untersuchung der angewandten Primärtherapie wurden Patienten den Gruppen alleinige Operation, Operation mit adjuvanter Behandlung und Radio(chemo)therapie zugewiesen. Eine vierte Gruppe umfasste Patienten mit Best-supportive Care Versorgung oder keiner Angabe im Datensatz. Um die Therapieverzögerung berechnen zu können wurde jeweils die Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Diagnose bzw. Beginn der adjuvanten Therapie und dem OP-Datum in Tagen angegeben. Verzögerungen von über 60 Tagen vor Operationen und von über 90 Tagen vor adjuvanten Behandlungen wurden als Dokumentationsfehler gewertet und ausgeschlossen. Zusätzlich wurden in die Untersuchung auf Veränderungen und Verzögerungen der Therapie nur Patienten mit Karzinomen der Stadien I-IVA eingeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs

Die Studienpopulation bestand aus $n = 2007$ Patienten mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 30.06.2022. Die Altersverteilung der Patienten lag zwischen 18 und 98 Jahren. Der Mittelwert des Alters lag bei 64,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,8 Jahren, der Median bei 64,5 Jahren. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung fällt ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten männlicher Patienten mit 78,1% auf, entsprechend der klassischen Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren. Eine genaue Darstellung findet sich in Abbildung 4.

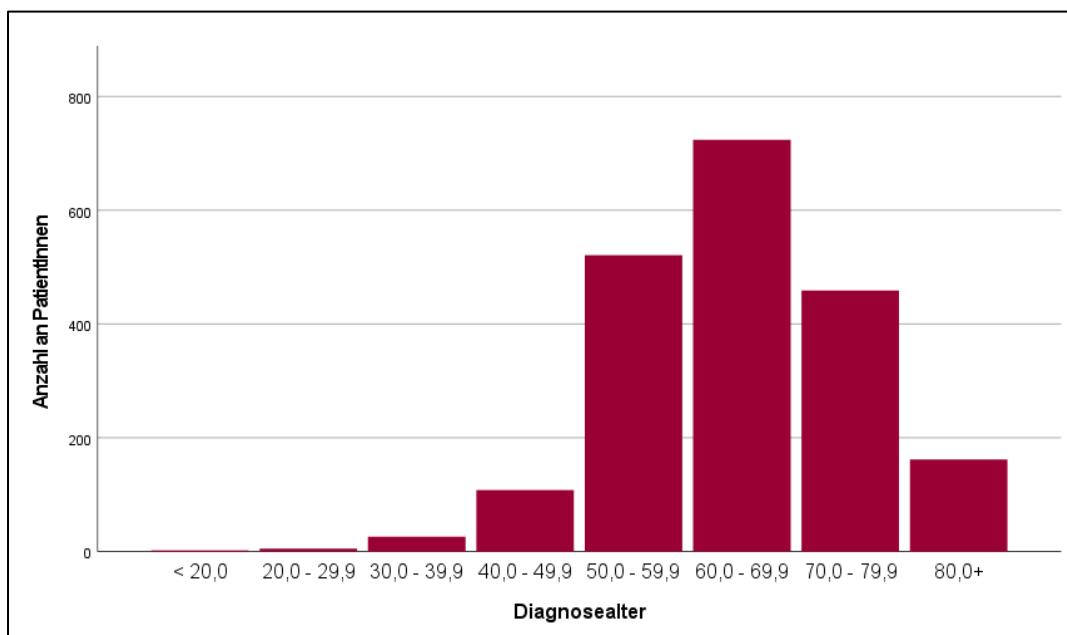


Abbildung 4 Altersverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs

Unter den $n = 2007$ Fällen befanden sich Neubildungen aus dem Kopf-Hals-Bereich mit den ICD 10 Diagnosen C00-14 und C32. Zuvor ausgeschlossen waren Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen mit Klassifikation C30-31, der äußeren Lippen C00.0-00.1 und der Speicheldrüsen C07-08. Die häufigsten Tumore konnten im Bereich des Larynx (17,8 %), der Zunge (13,8 %) und der Tonsillen (13,7 %) gefunden werden. Neubildungen im Bereich des Nasopharynx und der Lippen traten hingegen am seltensten auf. (vgl. Tabelle 4).

		Anzahl	%
ICD	10 C00 Lippe	31	1,5%
Diagnose/Lokalisation	C01 Zungengrund	159	7,9%
	C02 Zunge	276	13,8%
	C03 Zahnfleisch	123	6,1%
	C04 Mundboden	183	9,1%
	C05 Gaumen	96	4,8%
	C06 Mund sonstige	51	2,5%
	C09 Tonsille	275	13,7%
	C10 Oropharynx	147	7,3%
	C11 Nasopharynx	47	2,3%
	C12 Recessus piriformis	78	3,9%
	C13 Hypopharynx	157	7,8%
	C14 Lippe, Mundhöhle und Pharynx	27	1,3%
	C32 Larynx	357	17,8%
	Gesamt	2007	100,0%

Tabelle 4 Verteilung der ICD10 Diagnosen innerhalb des Gesamtkollektivs

In Abbildung 5 findet sich ein Diagramm zur Verteilung der Stadien. Mit 41,5 % befand sich ein Großteil der Karzinome zum Zeitpunkt des Stagings bereits in Stadium IV. Einem Anteil von 17,1 % konnte kein Stadium I-IV nach UICC zugeordnet werden. Die Referenzgruppe (R) der Jahre 2017 bis 2019 enthielt n = 1110 Patientenfälle, was einem Anteil von 55,3 % entspricht.

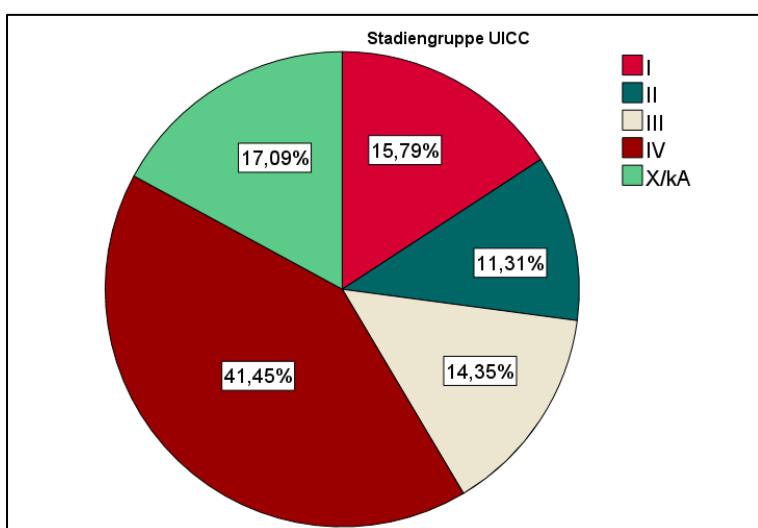


Abbildung 5 Stadien-Verteilung nach UICC innerhalb des Gesamtkollektivs

3.2. Vergleich der Inzidenzen

3.2.1. Darstellung der Inzidenzen pro Monat

Innerhalb der Referenzgruppe aus den Jahren 2017 bis 2019 lag die mittlere Inzidenz bei 30,8 Neuerkrankungen pro Monat. Über den gesamten Pandemiezeitraums von 2020 bis Mitte 2022 lag die Inzidenz mit 29,9 Neuerkrankungen pro Monat auf einem ähnlichen Niveau.

(vgl. Tab. 5)

		Diagnosejahr				
		2017-2019	2020	2021	2022	2020-2022
		Anzahl Neuerkrankungen				
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Diagnosemonat	Jan	31,0	30,0	30,0	26,0	29,0
	Feb	31,3	29,0	41,0	31,0	34,2
	Mär	31,3	30,0	25,0	19,0	26,8
	Apr	26,0	18,0	32,0	25,0	26,3
	Mai	32,7	36,0	27,0	30,0	32,2
	Jun	29,3	35,0	48,0	24,0	40,8
	Jul	34,7	25,0	36,0	.	31,0
	Aug	27,7	30,0	33,0	.	32,1
	Sep	29,3	23,0	29,0	.	26,1
	Okt	30,7	30,0	40,0	.	34,8
	Nov	34,7	24,0	40,0	.	32,7
	Dez	31,3	21,0	30,0	.	25,2
	Gesamt	30,8	27,6	34,3	25,8	29,9

Tabelle 5 Mittelwerte der ganzjährlichen und monatlichen Inzidenzen für 2020, 2021, 2022 und den Referenzzeitraum

Isoliert betrachtet trat im Jahr 2020 eine Reduktion der Fallzahlen um 10,4 % auf einen Mittelwert von 27,6 ($p = 0,039$) Neuerkrankungen pro Monat auf. Abbildung 6 und 7 zeigen die größten Abweichungen im April mit 18,0 statt 26,0 Neuerkrankungen (-30,8 %), Juli (-27,9 %), September (-21,6 %), November (-30,8 %) und Dezember (-33,0 %). Sämtliche monatliche p-Werte liegen in der Nähe, aber erreichen das Signifikanzniveau von 5 % nicht.

Wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, lagen die monatlichen Inzidenzen in 2021 größtenteils oberhalb der Referenzwerte, was sich auch an der ganzjährlichen Erhöhung der mittleren Inzidenz um 11,4 % auf 34,3 zeigt. Die größten Anstiege zeigten sich hierbei im Februar mit 41 statt 31,3 (+30,9 %), Juni mit 48 statt 29,3 (+63,6 %; $p = 0,005$) und Oktober mit 40 statt 30,7 (+30,4) registrierten Neuerkrankungen. Im Jahr 2022 lag die Inzidenzkurve mit einem

Mittelwert von 25,8 hingegen für alle Monate unter der Referenzkurve. Die größte Abweichung mit 19 im Vergleich zu 31,3 monatlichen Neuerkrankungen lag im März. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion um 39,4 % ($p = 0,025$).

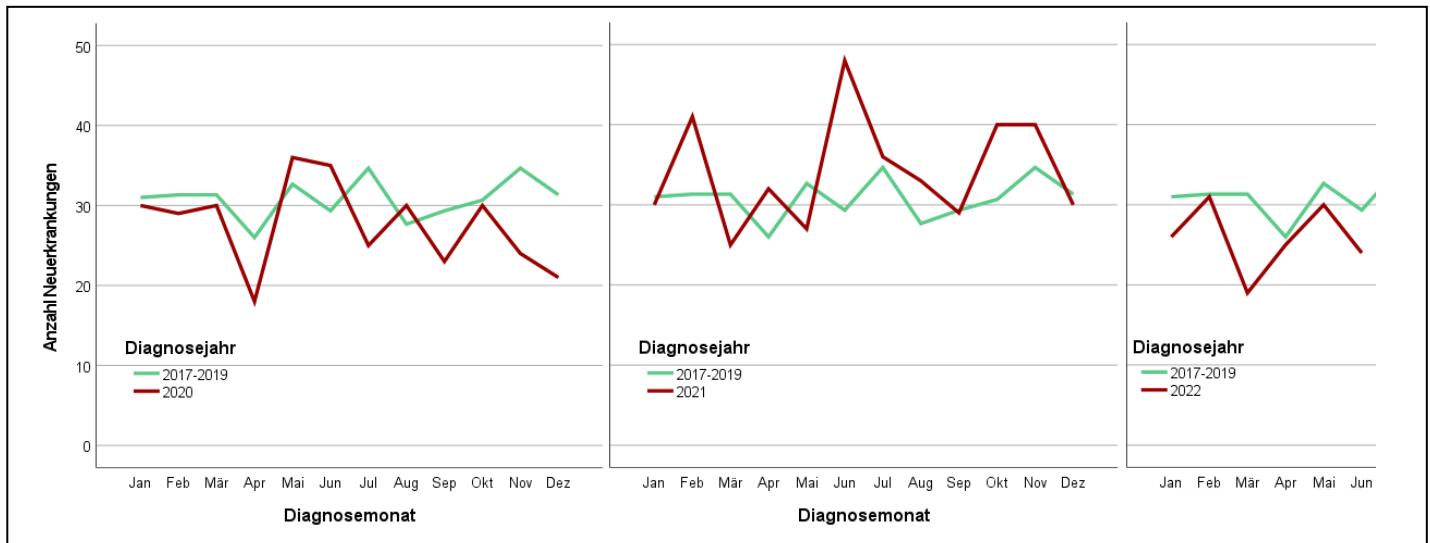


Abbildung 6 Anzahl der Neuerkrankungen pro Monat für 2020-2022 mit Referenzzeitraum

Tabelle 6 Anzahl der mittleren Neuerkrankungen pro Quartal 2020-2022 mit Referenzzeitraum

3.2.2. Darstellung der Inzidenzen pro Quartal

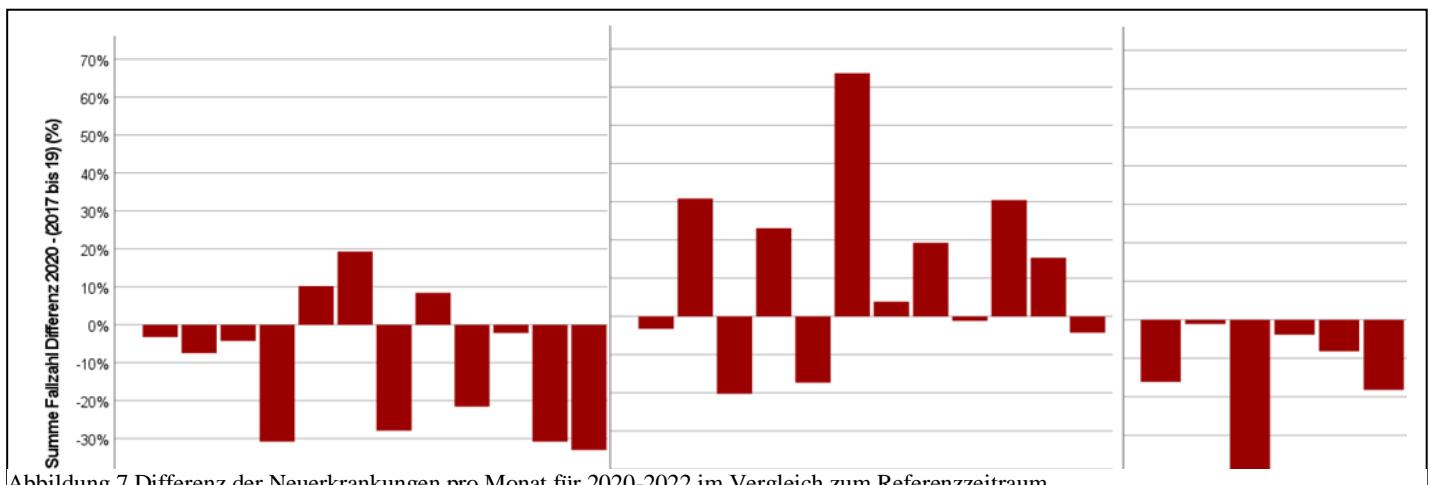


Abbildung 7 Differenz der Neuerkrankungen pro Monat für 2020-2022 im Vergleich zum Referenzzeitraum

Tabelle 6 zeigt die mittlere Anzahl an Neuerkrankungen nach Quartalen für 2020 bis Juni 2022 und den Referenzzeitraum, während Abbildung 8 den Verlauf der quartalsweisen Inzidenz von 2017 bis März 2022 veranschaulicht. Für das Jahr 2020 zeigte sich auch hier die reduzierte Inzidenz, speziell im letzten Quartal mit einer signifikanten Reduktion von 96,7 auf 75,0 Neuerkrankungen pro Quartal ($p = 0,027$). In 2021 lag die Inzidenz verglichen mit 2017 bis 2019 in allen Quartalen höher mit den stärksten Zunahmen im zweiten Quartal auf 107,0 ($p = 0,051$) und vierten Quartal auf 110,0 Neuerkrankungen. 2022 hingegen zeigten sich erneut annähernd signifikante Abnahmen der Inzidenz von 93,7 auf 76,0 ($p = 0,058$) im ersten und von 88,0 auf 79,0 Neuerkrankungen im zweiten Quartal.

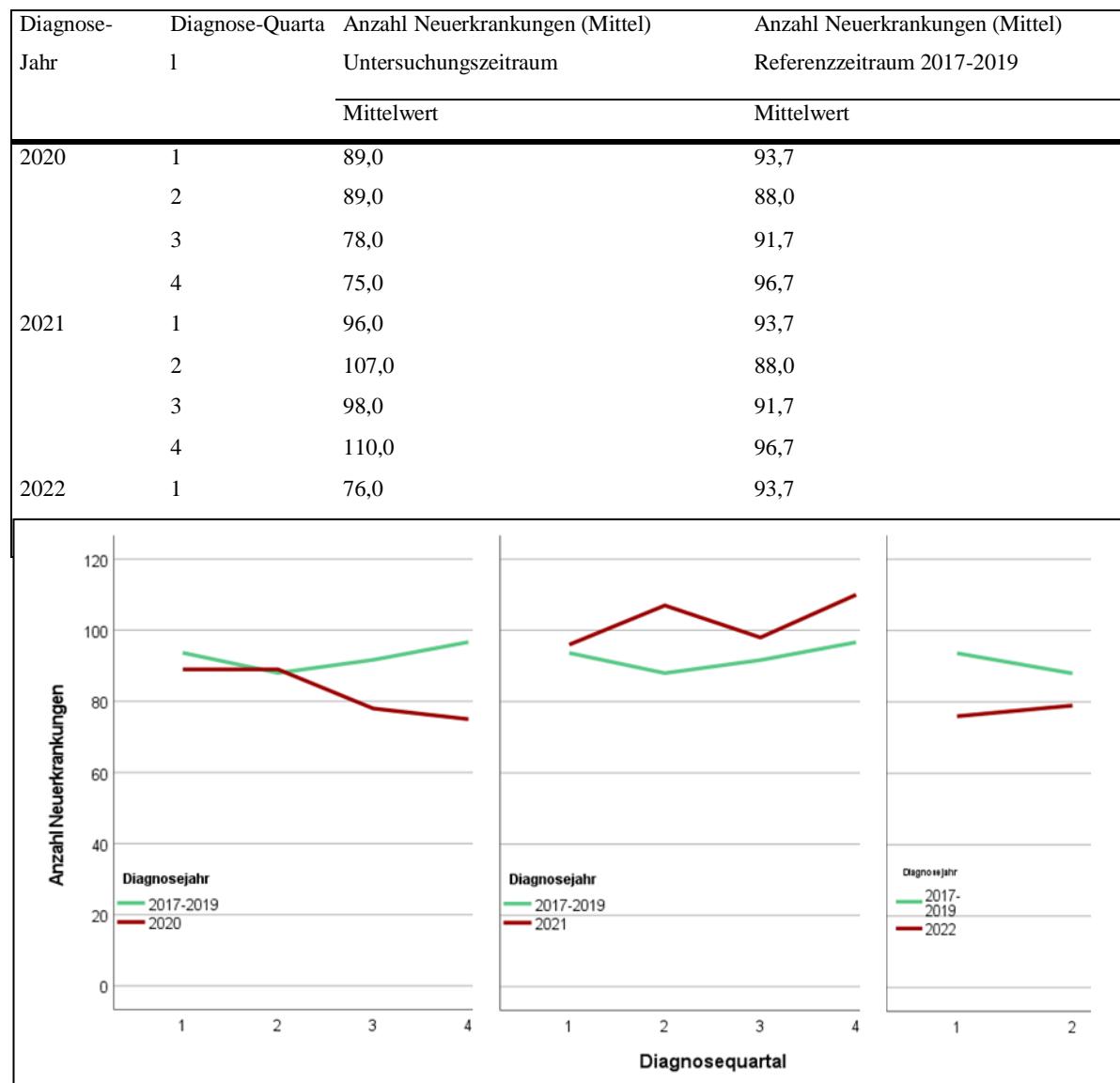


Abbildung 8 Anzahl der Neuerkrankungen nach Diagnosequartal für 2020-2022 und Referenzzeitraum

3.3. Vergleich der Stadien-Verteilung nach UICC

Die Untersuchung auf Verteilung nach UICC Stadien fand unter Ausschluss von Tumoren statt, für die zum Auswertungszeitpunkt keine Angabe zum Stadium vorlag, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden. Da dieser Anteil für 2022 deutlich anstieg, wurde der Untersuchungszeitraum auf Januar 2017 bis Dez 2021 begrenzt. Insgesamt wurden daher 407 Fälle ausgeschlossen.

3.3.1. Gliederung nach Stadium I, II, III, IV

Die Verteilung der relativen Häufigkeit der Stadien I, II, III und IV für den Referenzzeitraum, 2020 und 2021 ist in Tabelle 7 und nach Quartalen in Abbildung 9 dargestellt. Sowohl im ganzjährlichen Vergleich, als auch im quartalsweisen Verlauf traten hier nur sehr geringe Unterschiede auf.

		I	II	III		IV	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Diagnose Jahr	2017-2019	203	20,3%	141	14,1%	167	16,7%
	Mittelwert R	67,7	20,3%	47	14,1%	55,7	16,7%
	2020	54	17,8%	37	12,2%	55	18,2%
	2021	54	18,2%	40	13,5%	50	16,9%

Tabelle 7 Verteilung der UICC Stadien I, II, III, und IV für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

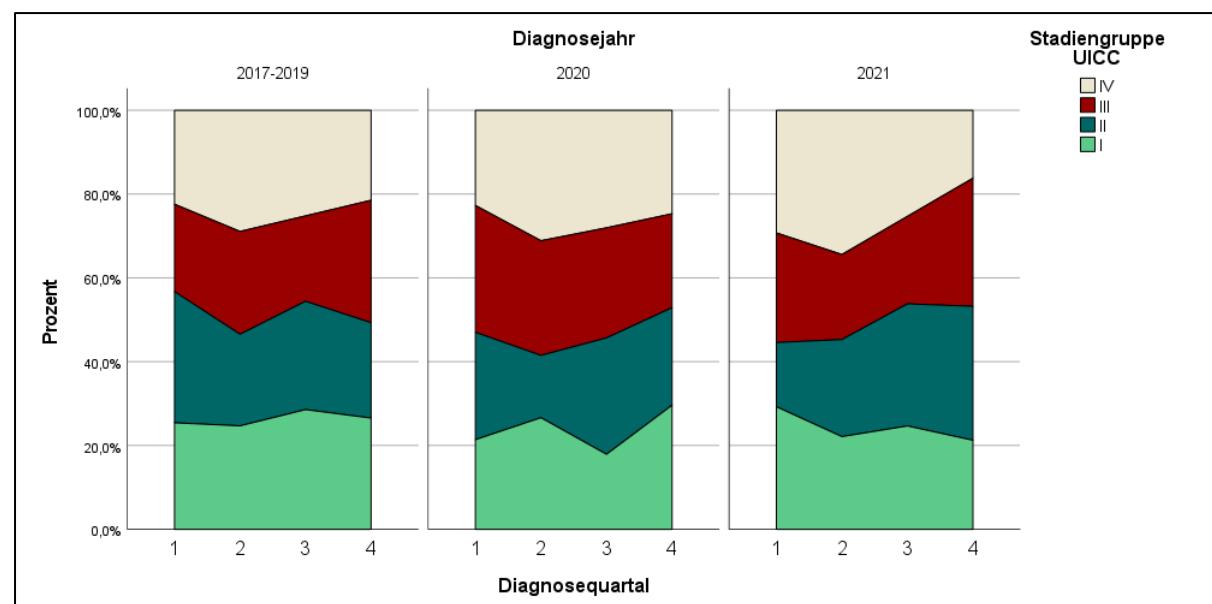


Abbildung 9 Verteilung der UICC Stadien I, II, III, und IV im Verlauf von 2020, 2021 und den Referenzzeitraum nach Quartalen

3.3.2. Gliederung in frühe (I/II) und fortgeschritten (III/IV) Stadien

Tabelle 8 und Abbildung 10 zeigen die ganzjährige Verteilung nach gruppierten frühen (I, II) und fortgeschrittenen Stadien (III, IV). Der Anteil an fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zu frühen liegt für den gesamten erfassten Zeitraum ungefähr doppelt so hoch. Verglichen mit den Referenzdaten (62,3 %) weist der Pandemiezeitraum mit 67,0 % im Jahr 2020 und 66,6 % in 2021 einen erhöhten Anteil an fortgeschrittenen Stadien auf, ohne jedoch das Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen.

		UICC Stadium					
		I/II		III/IV		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	377	37,7%	624	62,3%	1001	100,0%
	Mittelwert R	125,7	37,7%	208	62,3%	333,7	100,0%
	2020	100	33,0%	203	67,0%	303	100,0%
	2021	99	33,4%	197	66,6%	296	100,0%

Tabelle 8 Ganzjährige Verteilung der UICC Stadien nach früh und fortgeschritten für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

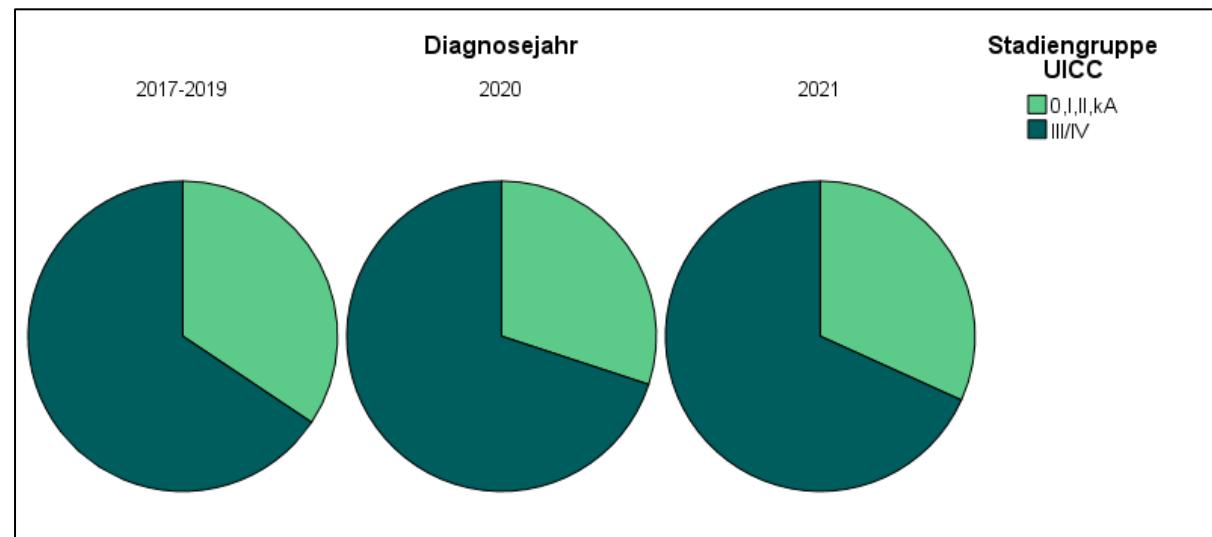


Abbildung 10 Ganzjährige Verteilung der UICC Stadien nach früh und fortgeschritten für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Die monatlichen Verlaufskurven in Abbildung 11 zeigen für 2020 eine allgemeine Tendenz zu höhergradigen Stadien. Am deutlichsten fällt die Zunahme des Anteils von 54,0 % auf 81,5 % ($p = 0,011$) in März und von 58,5 % auf 80,0 % ($p = 0,120$) in April auf. Deutlich vermehrt lokal begrenzte Tumore der Stadien I und II fanden sich nur im Dezember. Auch in 2021 lag der Anteil fortgeschrittenen Tumore mit 81,8 % statt 54,0 % im März signifikant höher ($p = 0,018$). Für die meisten Monate in 2021 lagen die Werte auf einem ähnlichen oder leicht erhöhten Niveau ohne Signifikanz.

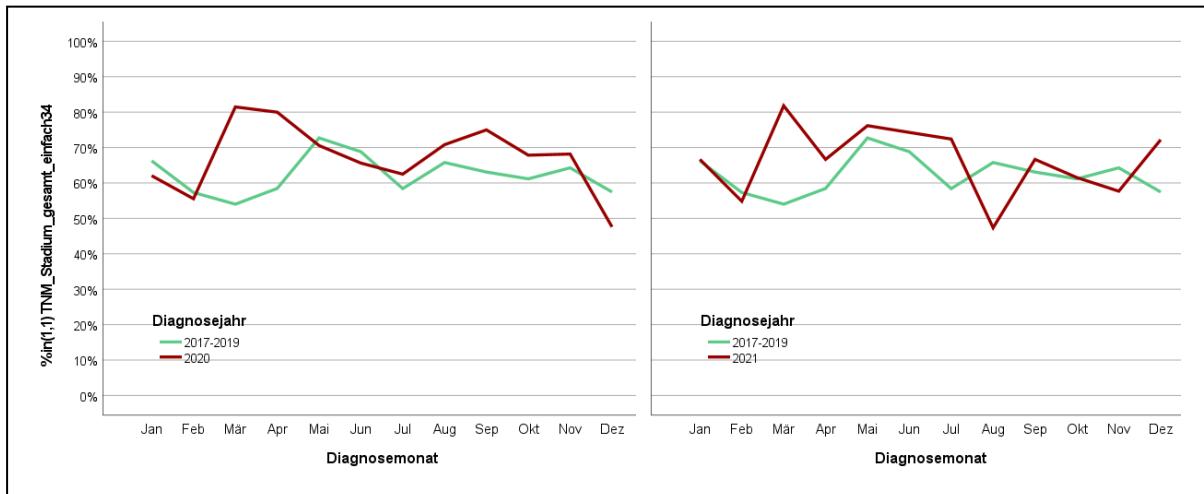


Abbildung 11 Anteil höhergradiger Stadien im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

Abbildung 12 zeigt den Verlauf des quartalsweisen Anteils an fortgeschrittenen Stadien (III, IV) für die Jahre 2020 und 2021. Die Kurven liegen jeweils in allen Quartalen über den Referenzwerten von 2017 bis 2019, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Die größten Veränderungen der Anteile fortgeschrittener Stadien finden sich im Jahr 2020 im ersten (66,3 % vs. 59,1 %) und drittem Quartal (69,1 % vs. 62,2 %), sowie dem ersten Quartal von 2021 (66,2 % vs. 59,1 %).

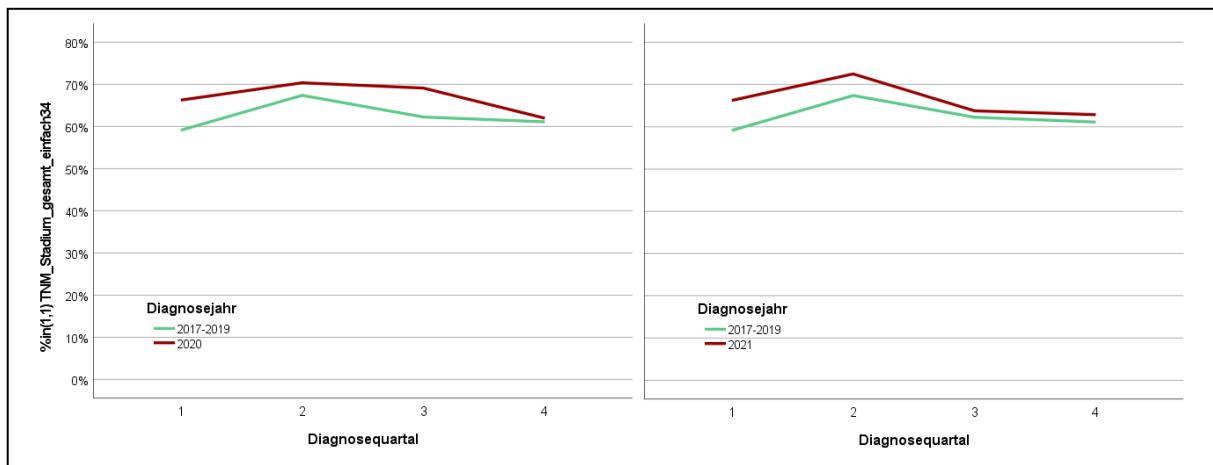


Abbildung 12 Anteil höhergradiger Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

3.4. Vergleich der Stadien-Verteilung nach TNM-Klassifikationen

Einschlusskriterien zur Untersuchung der TNM-Klassifikationen waren eine Diagnose bis Dezember 2021 und im Datensatz erhaltene Angaben zur jeweils untersuchten Größe. So wurden für die Untersuchung auf Tumogröße 294, des Lymphknotenbefalls 377 und der Metastasierung 405 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen.

3.4.1. Untersuchung der Tumogröße

Tabelle 9 zeigt die ganzjährige Verteilung der Tumogröße nach der TNM- Klassifikation, eingeteilt in kleine (T0/Tis/1/2) und große (T3/4) Tumore. Im Jahr 2020 trat eine deutliche Verschiebung hin zu größeren Tumoren mit 50,5 %, verglichen zu 44,8 % ($p = 0,075$) auf. In Abbildung 13 ist diese Zunahme der Tumogröße insbesondere in den Monaten Februar bis April, Juni, Juli und Oktober zu erkennen. Die größte Zunahme von 44,4 % auf 64,3 % lag im März ($p = 0,067$). In der Betrachtung des ganzjährlichen Anteils für 2021 zeigte sich mit 44,8 % zu 43,7 % kaum eine Abweichung. Innerhalb der einzelnen Monate fanden die größten Anstiege der Tumogröße im März auf 56,5 % (+27,3 %) und Oktober auf 53,1 % (+26,7 %) statt, während der Anteil großer Tumore im April mit 33,3 %, Mai mit 38,1 % und August mit 32,1 % niedriger als im Referenzzeitraum lag.

		T Tumogröße					
		T0/Tis/1/2		T3/4		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	581	55,2%	471	44,8%	1052	100,0%
	Mittelwert R	193,7	55,2%	157	44,8%	350,7	100,0%
	2020	155	49,5%	158	50,5%	313	100,0%
	2021	196	56,3%	152	43,7%	348	100,0%

Tabelle 9 Ganzjährige Verteilung der Tumogrößen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

In Abbildung 14 ist der Anteil großer Tumore für die Jahre 2020 und 2021, sowie den Referenzzeitraum im Verlauf nach Quartalen dargestellt. In 2020 lag der Anteil großer Tumore für alle Quartale über den Referenzwerten, ist jedoch nicht signifikant erhöht. Das Maximum lag im 3. Quartal mit 51,4 % im Vergleich zu 45,3 %. In 2021 fand eine Abnahme im zweiten Quartal von 48,2 % auf 41,4 % und im dritten Quartal von 45,3 % auf 39,5 % statt, während der Anteil am Anfang und Ende des Jahres leicht zunahm.

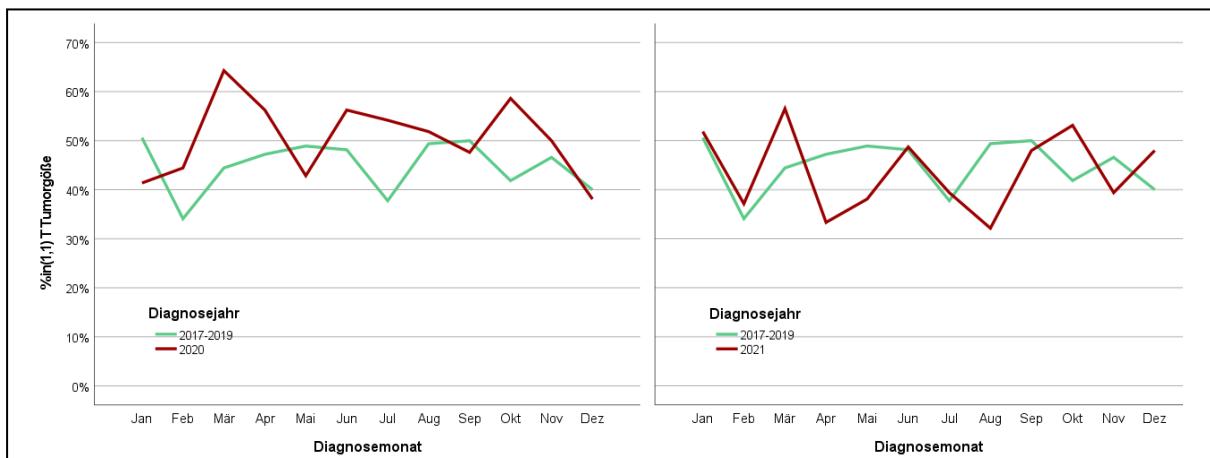


Abbildung 13 Anteil großer Tumore (T3/4) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

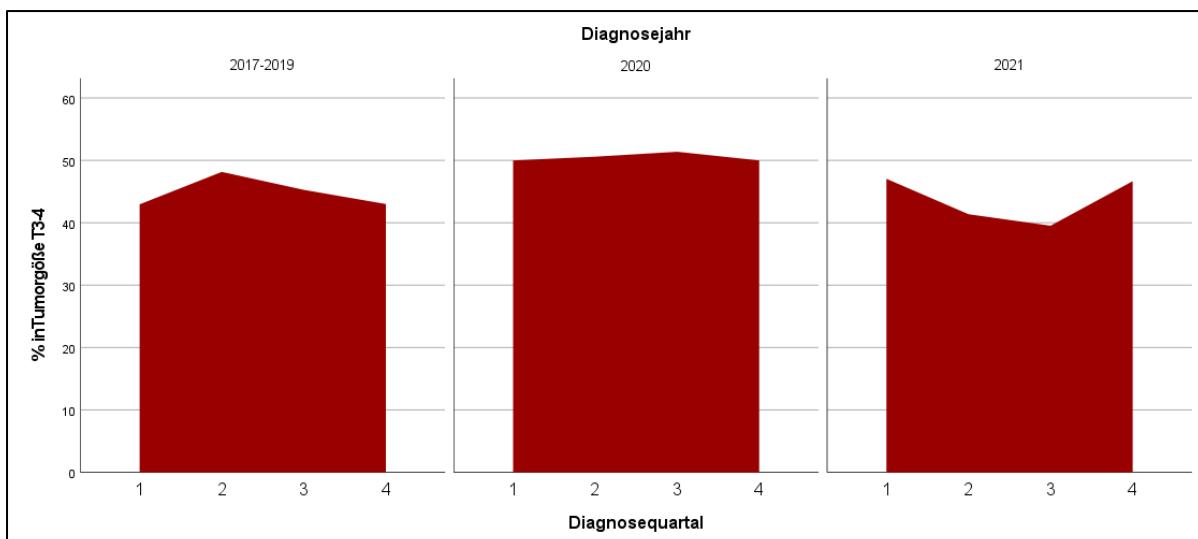


Abbildung 14 Anteil großer Tumore (T3/4) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

3.4.2. Untersuchung des Lymphknotenbefalls

Tabelle 10 zeigt die ganzjährige Verteilung des Lymphknotenstatus der TNM-Klassifikation. Mit 58,8 % in 2020 und 58,2 % in 2021 traten im Vergleich zum Referenzzeitraum mit 61,0 % keine signifikanten Abweichungen des Anteils mit Lymphknotenmetastasen (N+) auf.

		N0		N+		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	401	39,0%	626	61,0%	1027	100%
	Mittelwert R	133,7	39,0%	208,7	61,0%	342,3	100,0%
	2020	127	41,2%	181	58,8%	308	100%
	2021	140	41,8%	195	58,2%	335	100%

Tabelle 10 Ganzjährige Verteilung des Lymphknotenbefalls für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

In der Betrachtung der monatlichen Verlaufskurven in Abbildung 15 fällt im Jahr 2020 ein Peak im März auf, der einer Zunahme des Anteils N+-Tumore von 50,0 % auf 72,4 % entspricht ($p = 0,035$). Ab Oktober nahm der Anteil im Vergleich zu den Referenzwerten sichtbar ab, mit einem Minimum von 47,6 % (vs. 58,4 %) im Dezember. Auch in 2021 lag der Anteil an Tumoren mit Lymphknotenbefall in den Monaten Oktober und November mit 46,7 % und 48,5 % deutlich unter dem Jahres-Mittelwert (58,2 %) und jeweiligen Referenzwerten. Eine größere Zunahme von 50,0 % auf 63,6 % konnte lediglich im März beobachtet werden. Alle Veränderungen lagen nicht im signifikanten Bereich.

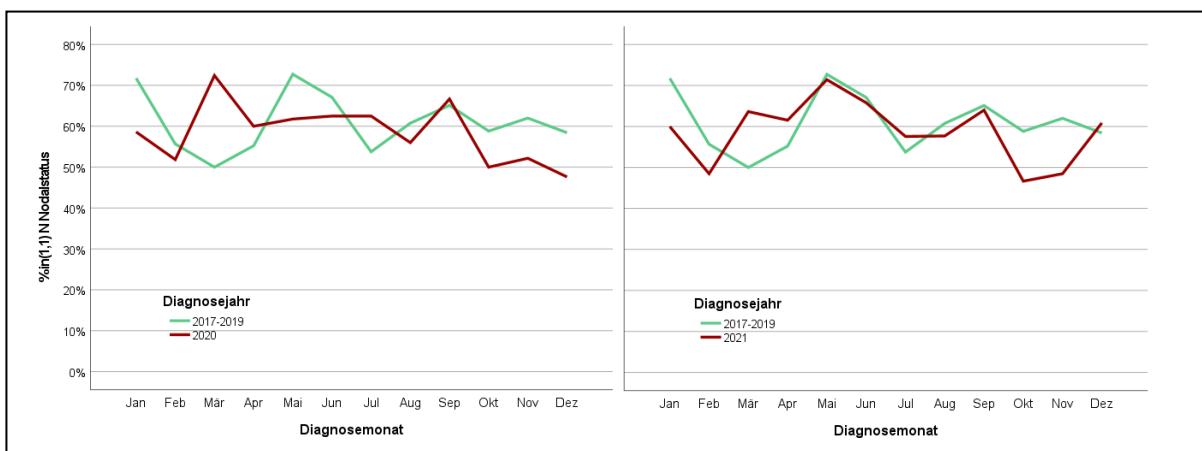


Abbildung 15 Anteil der Tumore mit Lymphknotenbefall (N+) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

Abbildung 16 zeigt den Anteil von Tumoren mit Lymphknotenbefall nach Quartalen. In beiden Jahren konnte ein leichter Abfall im vierten Quartal auf 50,0 % in 2020 ($p = 0,132$) und 51,2 %

in 2021 ($p = 0,155$) im Vergleich zu 59,9 % beobachtet werden. Die anderen Quartale zeigten kaum Veränderungen.

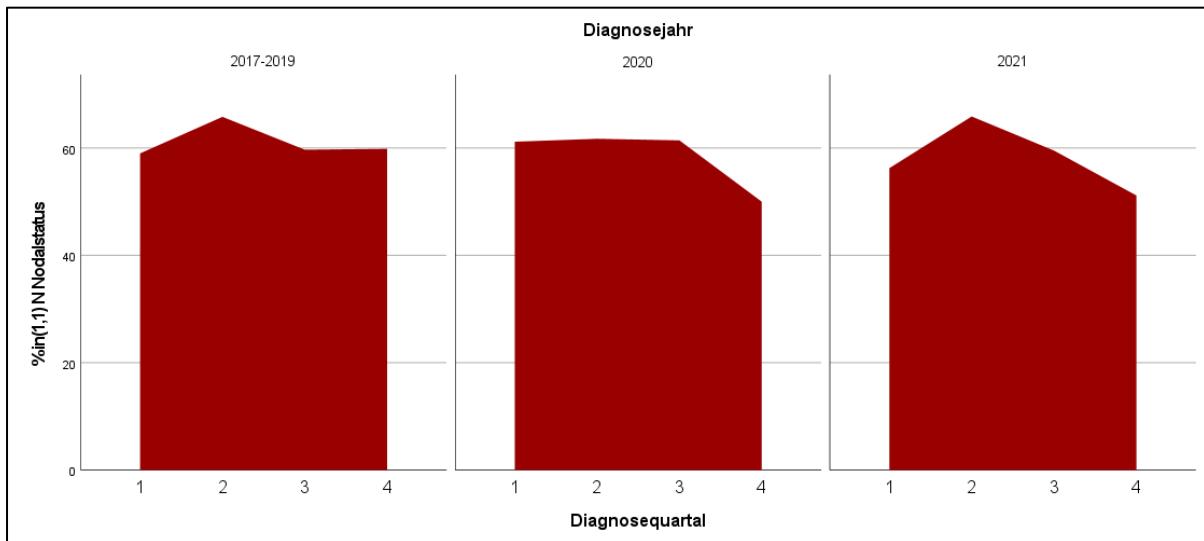


Abbildung 16 Anteil der Tumore mit Lymphknotenbefall (N+) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

3.4.3. Untersuchung der Fernmetastasierung

In Tabelle 11 ist die Verteilung der Metastasierung nach M1 und M0 für die Jahre 2020, 2021 und den Referenzzeitraum gezeigt. In beiden Jahren kam es zu einem Anstieg der Fernmetastasen (M1) von 5,4 % auf 7,6 % in 2020 und auf 7,0 % in 2021 auf nicht signifikantem Niveau.

		M Metastasenstatus					
		M0		M1		Gesamt	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnose Jahr	2017-2019	947	94,6%	54	5,4%	1001	100,0%
	Mittelwert R	316,7	94,6%	18	5,4%	333,7	100,0%
	2020	280	92,4%	23	7,6%	303	100,0%
	2021	277	93,0%	21	7,0%	298	100,0%

Tabelle 11 Ganzjährliche Verteilung der Fernmetastasierung für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Die monatlichen Verlaufskurven für den Anteil an Tumoren mit Fernmetastasen in Abbildung

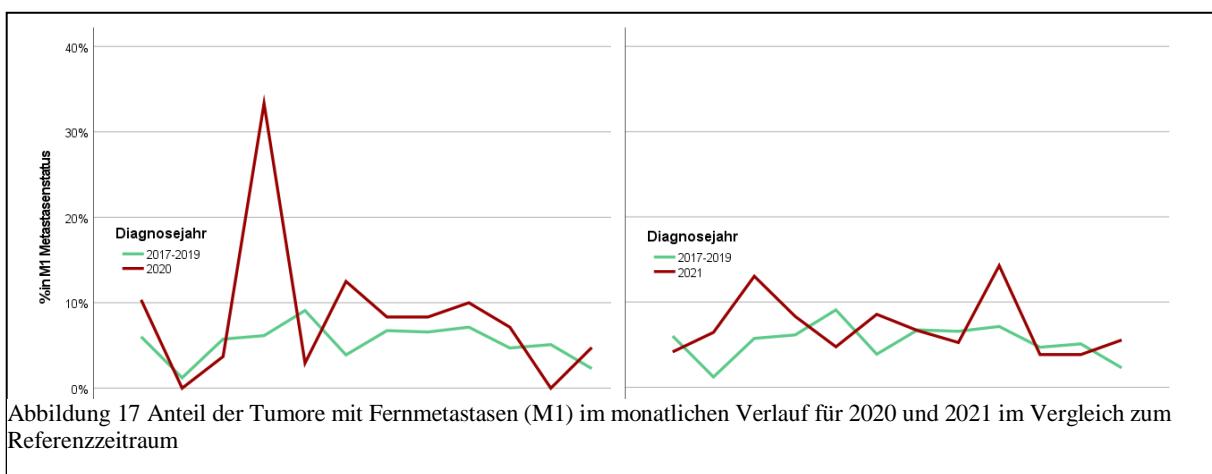


Abbildung 17 Anteil der Tumore mit Fernmetastasen (M1) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

17 zeigten für das Jahr 2020 einen signifikanten Anstieg im April von 6,2 % auf 33,3 % ($p = 0,003$) und erneut im Juni von 3,9 % auf 12,5 % ($p = 0,095$). Im November 2020 sank der Anteil von 5,1 % auf ein Minimum von 0 %. Im Jahr 2021 kam es zu sichtbaren Zunahmen der Fernmetastasierung in den Monaten Februar von 1,2 % auf 6,5 %, März von 5,7 % auf 13 % und September von 7,1 % auf 14,3 %, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Die monatlichen Ausschläge zeigten sich auch innerhalb der quartalsweisen Betrachtung in Abbildung 18. Im zweiten Quartal von 2020 stieg der Anteil fernmetastasierter Tumore von 6,5 % auf 12,3 % ($p = 0,097$) und im dritten Quartal von 6,8 % auf 8,8 %. In 2021 lag der Anteil mit 7,7 % statt 4,4 % im ersten Quartal und mit 8,6 % im Vergleich zu 6,8 % über den Referenzwerten.

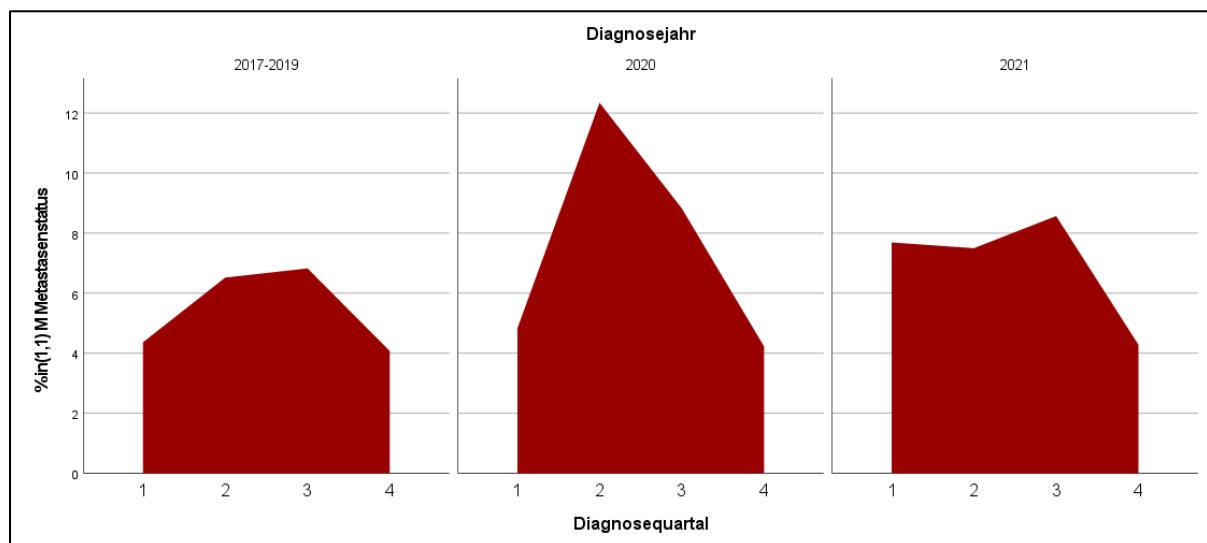


Abbildung 18 Anteil der Tumore mit Fernmetastasen (M1) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

3.5. Vergleich der primär angewandten Therapien

3.5.1.1. Verteilung Primärtherapie Allgemein Stadium I-IVA

Abbildung 19 zeigt die ganzjährige Verteilung der angewandten Primärtherapien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum. Die Patienten wurden hierbei den Gruppen alleinige Operation, Operation mit adjuvanter Behandlung, Radio(chemo)therapie, sowie einer Kategorie für Patienten ohne Angabe oder einer Best supportive Care-Versorgung zugeordnet.

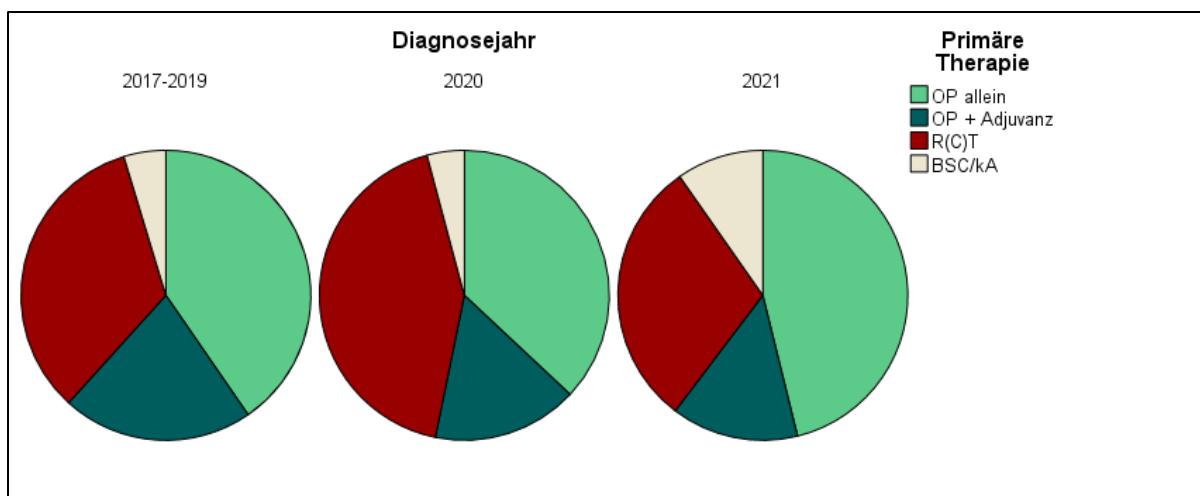


Abbildung 19 Verteilung der angewandten Primärtherapien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Im Referenzzeitraum erhielten 33,6 % der Patienten eine Radio(chemo)therapie und 61,7 % eine Operation als Primärtherapie. 4,7 % der Patienten konnten nur noch mit Best supportive Care versorgt werden oder enthielten keine Angaben zur Therapie im Datensatz. Im Jahr 2020 stieg der Anteil an Bestrahlungen auf 42,6 % (vs. 33,6 %) deutlich an, während der Anteil an chirurgischen Eingriffen auf 53,2 % sank. 2021 lag das Verhältnis zwischen RCT- und OP-Patienten ähnlich zu 2017 bis 2019, während der Anteil an BSC/kA deutlich zunahm. Auf die Untergruppen Operation mit und ohne adjuvante Behandlung wird im Folgendem näher eingegangen.

3.5.1.2. Operation als Primärtherapie I-IVA

Im Zeitraum 2017 bis 2019 erhielten 61,7 % der Patienten eine chirurgische Primärtherapie. Im Jahr 2020 sank sowohl der Anteil an rein operativen als auch chirurgischen Eingriffe mit adjuvanter Behandlung. Dies führte zu einer signifikanten Reduktion des gesamten operativen Anteils auf 53,2 % ($p = 0,014$). Im Jahr 2021 hingegen lag der Anteil an chirurgischen Eingriffen mit 60,3 % wieder auf dem Niveau des Referenzzeitraums, wobei mit 46,1 % im Vergleich zu 40,4 % im Referenzzeitraum eine deutliche Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten rein operativen Therapien vorlag. (vgl. Tabelle 12)

		Primäre Therapie					
		OP allein		OP + Adjuvant		Andere Therapie	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	345	40,4%	182	21,3%	327	38,3%
	Mittelwert R	115	40,4%	60,7	21,3%	109	38,3%
	2020	98	37,0%	43	16,2%	124	46,8%
	2021	114	46,1%	35	14,2%	98	39,7%

Tabelle 12 Verteilung der operativen Therapien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Abbildung 20 zeigt den monatlichen Verlauf des Anteils aller operativen Therapien. Im Jahr 2020 lag dieser in den meisten Monaten unter den Referenzwerten mit maximalen Abweichungen im März (40,0 % vs. 65,8 %; $p = 0,023$), Juli (35,0 % vs. 73,3 %; $p = 0,001$) und Oktober (44,0 % vs. 62,0 %; $p = 0,118$). Eine Zunahme bei operativen Eingriffen trat nur im Januar mit 72,0 % im Vergleich zu 49,3 % auf ($p = 0,049$). 2021 sank der Anteil in den Monaten März (50,0 % vs. 65,8 %) und April (47,1 % vs. 58,9 %), sowie November (54,2 % vs. 64,0 %) und Dezember (52,9 % vs. 68,9 %). In den Sommermonaten Mai (76,5 % vs. 60,6 %) bis August (70,6 % vs. 54,1 %) ließen sich hingegen neben den höchsten Anteilen operativer Therapien auch die deutlichsten Zunahmen erkennen. Alle Abweichungen im Jahr 2021 lagen jedoch nicht im signifikanten Bereich.

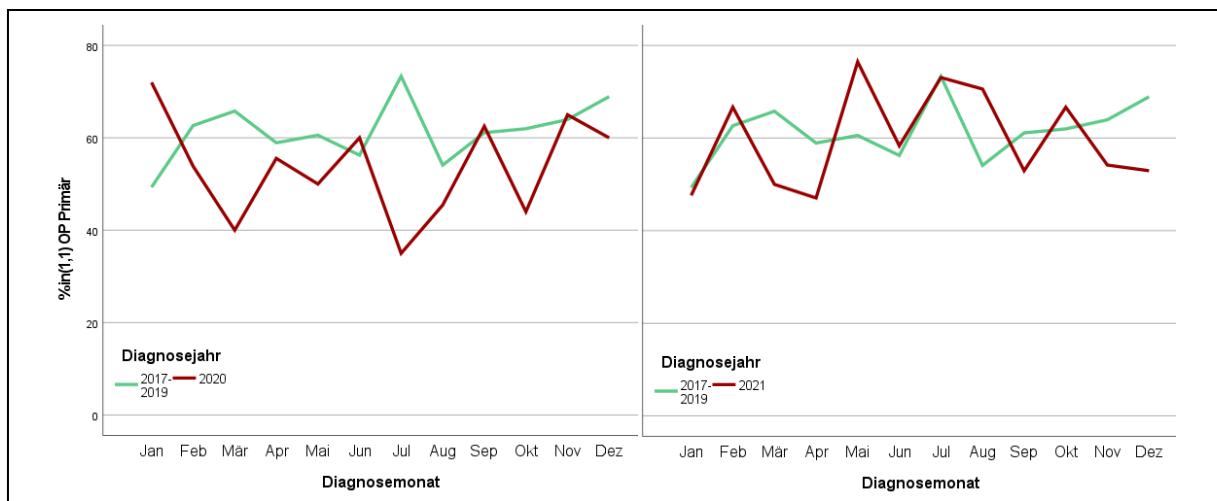


Abbildung 20 Gesamtanteils operativer Therapien im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

In der quartalsweisen Betrachtung in Abbildung 21 lagen alle Anteile für 2020 unterhalb der Vergleichskurve. Am stärksten sank der Anteil operativer Therapien im dritten Quartal mit 46,6 % anstelle von 63,5 % ($p = 0,020$) und vierten Quartal mit 55,4 % anstelle von 64,9 % ($p = 0,159$). In 2021 traten im quartalsweisen Verlauf keine signifikanten Abweichungen auf.

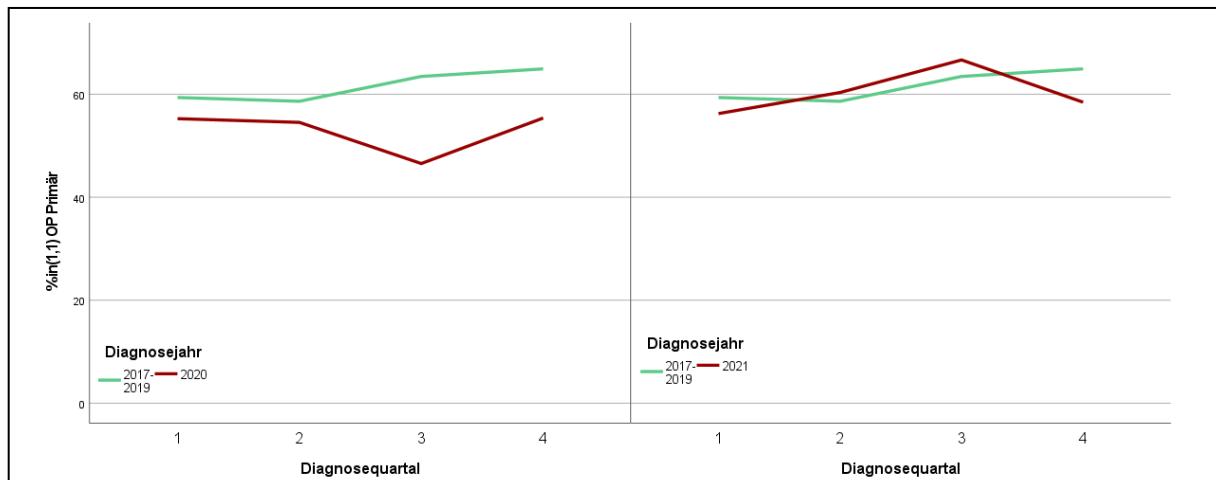


Abbildung 21 Gesamtanteil operativer Therapien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

3.5.1.3. Adjuvante Therapien nach einer Operation I-IVA

In Tabelle 13 ist der Anteil adjuvanter Behandlungen innerhalb der operativen Therapien dargestellt. In 2020 trat mit einem Anteil von 30,5 % nur eine geringe Abweichung bezogen auf den Mittelwert der Referenzjahre von 34,5 % auf. Im Jahr 2021 lag der Anteil adjuvanter Mitbehandlung mit 23,5 % ($p = 0,011$) deutlich unter dem Referenzwert von 34,5 %. Über den gesamten Pandemiezeitraum (2020 und 2021) betrachtet, zeigte sich eine signifikante Reduktion adjuvanter Therapien auf 26,9 % ($p = 0,025$).

		OP allein		OP + Adjuvanz	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	345	65,5%	182	34,5%
	2020	98	69,5%	43	30,5%
	2021	114	76,5%	35	23,5%

Tabelle 13 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Abbildung 22 zeigt für 2020 eine starke Reduktion des Anteils adjuvanter Mitbehandlung bei operierten Patienten von 35,6 % auf 14,8 % ($p = 0,035$) im dritten Quartal. In den übrigen Quartalen von 2020 traten keine signifikanten Abweichungen auf. In 2021 lag der Anteil adjuvanter Therapien nach einer Operation in allen Quartalen unter den Referenzwerten, mit den größten Reduktionen im ersten (25,0 % vs. 39,8 %) und letzten Quartal (21,1 % vs. 33,3

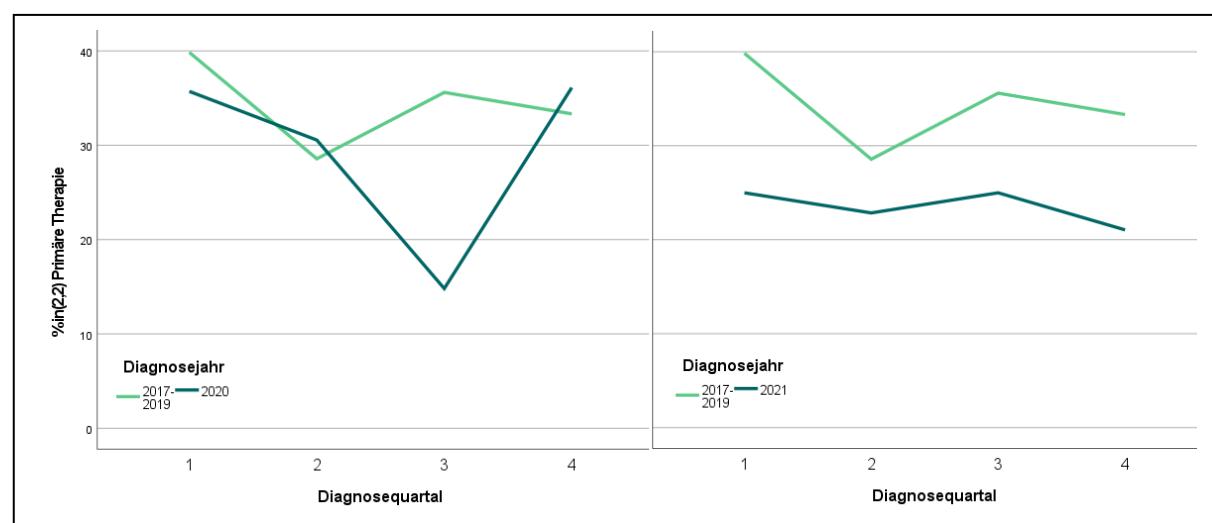


Abbildung 22 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

%).

3.5.1.4. Bestrahlung als Primärtherapie für Stadien I-IVA

In den Jahren 2017 bis 2019 lag der Anteil an Radio(chemo)therapien bei 33,6 %. Wie in Tabelle 14 dargestellt, stieg dieser im Jahr 2020 signifikant auf 42,6 % an ($p = 0,007$). Im

		Bestrahlung primär			
		Ja		Nein/kA	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	287	33,6%	567	66,4%
	Mittelwert R	95,7	33,6%	189	66,4%
	2020	113	42,6%	152	57,4%
	2021	74	30,0%	173	70,0%

Tabelle 14 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum folgenden Jahr fiel der Anteil wieder gering unter den Referenzwert auf 30,0 % ab.

Zu Beginn von 2020 kam es zu einer signifikanten Reduktion im Januar von 46,6 % auf 24,0 % ($p = 0,047$). Ab Februar lag die Kurve des Anteils an Bestrahlungen durchgehend oberhalb der Referenzwerte. Die maximale Zunahme von 27,6 % auf 60% ($p = 0,003$) ließ sich im März verzeichnen. Weitere deutliche Zunahmen traten im Mai (46,9 % vs. 32,4 %), Juli (50,0 % vs. 24,0 %; $p = 0,023$), Oktober (48,0 % vs. 35,2 %) und Dezember (40,0 % vs. 25,7 %) auf. In 2021 stieg der Anteil an Bestrahlungen im März (37,5 % vs. 27,6 %) und April (47,1 % vs. 33,9 %). In den meisten Monaten trat jedoch eine Reduktion auf, die besonders im Mai (17,6 % vs. 32,4 %), Juli (15,4 % vs. 24,0 %) und Oktober (16,7 % vs. 35,2 %; $p = 0,088$) sichtbar wurde. Alle Abweichungen aus 2021 erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. (vgl. Abb. 23)

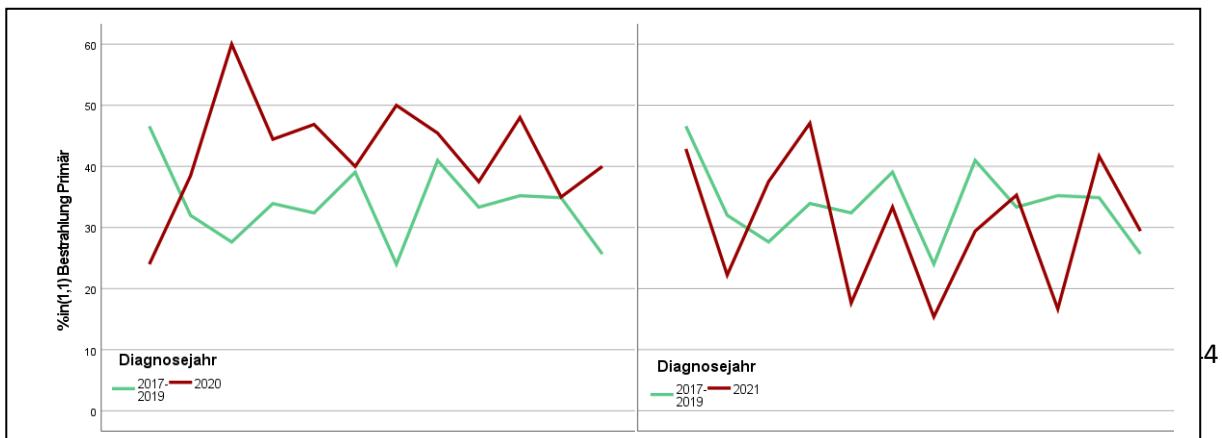


Abbildung 23 Anteil der Radiotherapie im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

Abbildung 24 stellt den quartalsweisen Verlauf des Anteils an Radiotherapien dar. In 2020 lagen die Anteile über alle Quartale hinweg auf einem relativ konstanten Niveau deutlich über den Referenzwerten. Die maximale Zunahme von 32,2 % auf 44,8 % lag im dritten Quartal ($p = 0,075$). 2021 kehrte sich diese Entwicklung um mit einer Reduktion des Anteils in allen Quartalen, die am ausgeprägtesten im dritten Quartal mit 25,0 % anstelle von 32,2 % war.

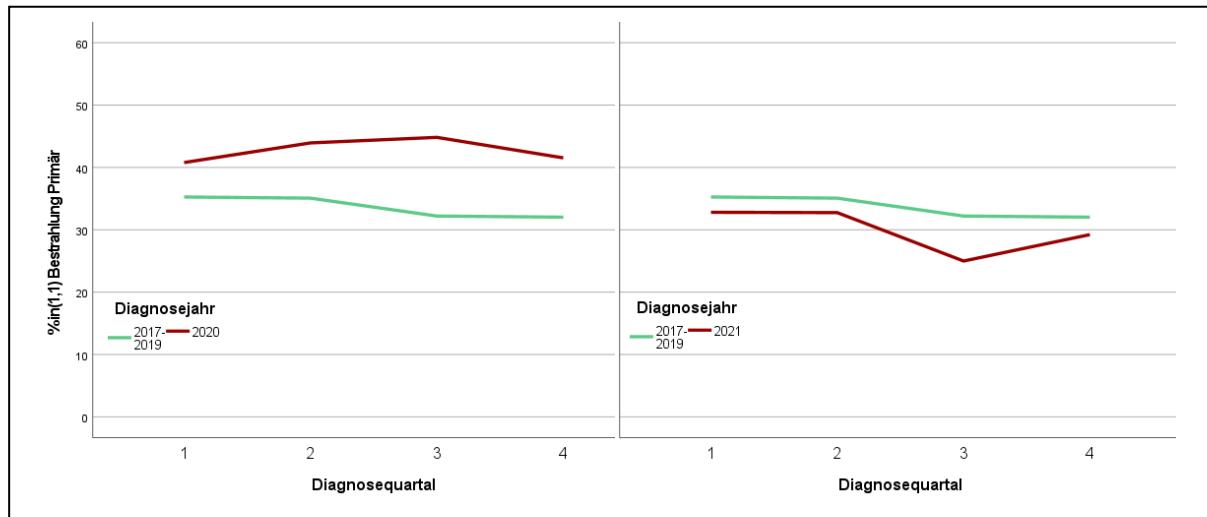


Abbildung 24 Anteil der Radiotherapie im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

3.5.2.1. Verteilung Primärtherapie Allgemein Stadium III-IVA

Der Anteil an Radio(chemo)therapie lag für fortgeschrittene Tumore (III-IV), verglichen mit dem Gesamtkollektiv, in allen Zeiträumen deutlich höher. Die Entwicklungen der einzelnen Jahre ähneln jedoch denen des Gesamtkollektivs. Im Referenzzeitraum war der Anteil an primär operativen (47,3 %) und strahlentherapeutischen Therapien (47,6 %) nahezu identisch. In 2020 stieg der Anteil primärer Bestrahlungen auf 55,7 % an, während der Anteil an Operationen sank. Im folgenden Jahr entsprach der operative Anteil mit 47,1 % wieder in etwa dem des Referenzzeitraums. Parallel stieg der Anteil an Patienten mit Best supportive care oder keiner Angabe über ihre Therapie auf 13,1 %, während der Anteil an Radio(chemo)therapien auf 39,9 % sank. Auf die operativen Untergruppen wird im Folgendem näher eingegangen. (vgl. Abb. 25)

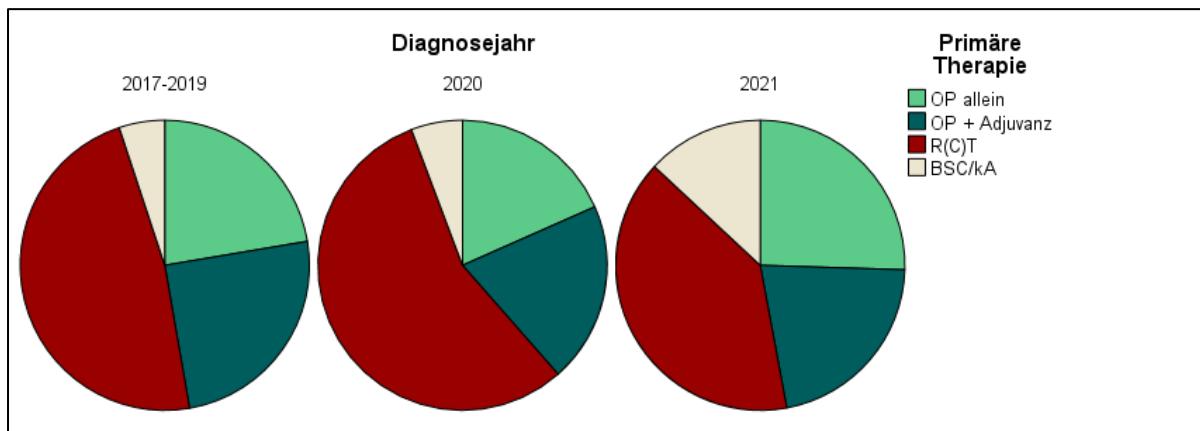


Abbildung 25 Verteilung der angewandten Primärtherapien bei fortgeschrittenen Tumoren für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

3.5.2.2. Operation als Primärtherapie Stadien III-IVA

Auch unter Beschränkung der Analyse auf höhergradige Stadien (III-IVA) sank der Anteil an Patienten mit chirurgischer Primärtherapie in 2020 von 47,3 % auf 38,5 % ($p = 0,045$). In 2021 lag der Anteil mit 47,1 % auf ähnlichem Niveau wie im Referenzzeitraum. (vgl. Tab. 15)

		OP allein		OP + Adjuvant		OP GESAMT	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	114	22,4%	127	24,9%	241	47,3%
	Mittelwert R	38	22,4%	42,4	24,9%	80,3	47,3%
	2020	32	18,4%	35	20,1%	67	38,5%
	2021	39	25,5%	33	21,6%	72	47,1%

Tabelle 15 Verteilung der operativen Therapien bei fortgeschrittenen Tumoren für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Abbildung 26 zeigt den quartalsweisen Anteil operativer Primärtherapien für fortgeschrittene Tumore. Für das Jahr 2020 nahm dieser über alle Quartale hinweg ab, mit den stärksten Reduktionen im dritten (28,2 % vs. 43,7 %; $p = 0,086$) und vierten (40,0% vs. 54,0 %; $p = 0,120$) Quartal. 2021 traten nur sehr geringfügige, nicht signifikante Schwankungen auf.

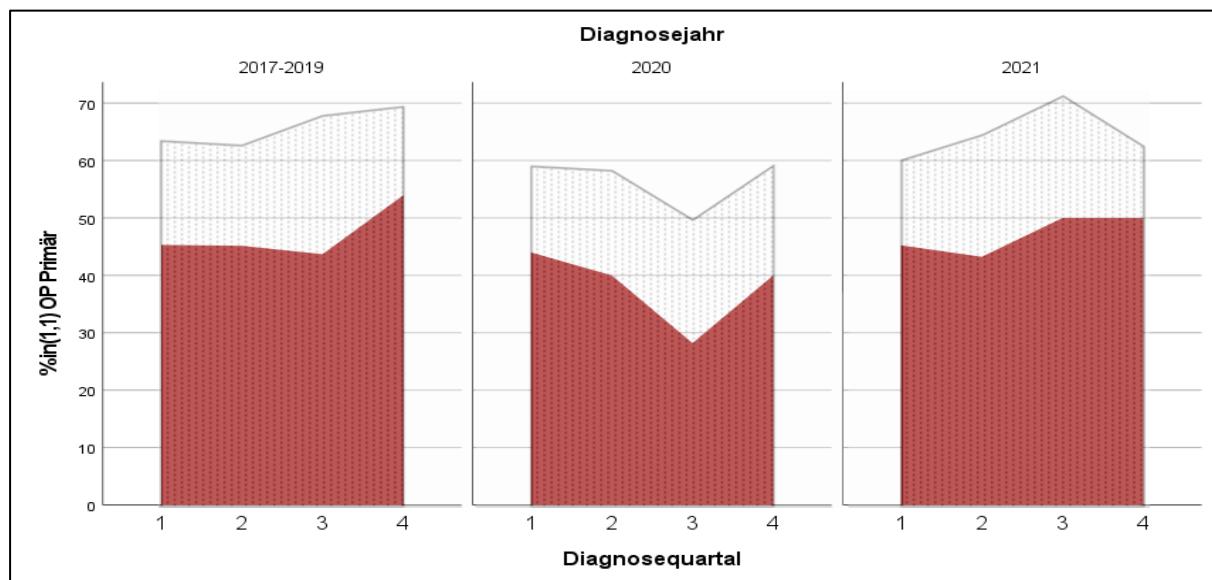


Abbildung 26 Anteil operativer Primärtherapie bei fortgeschrittenen Stadien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum (rot im Vergleich zu allen Stadien (schraffiert))

3.5.2.3. Adjuvante Therapien nach einer Operation III-IVA

In der ganzjährlichen Betrachtung in Tabelle 16 ist für 2020 keine Abweichung des Anteils adjuvanter Therapie bei fortgeschrittenen Karzinomen im Vergleich zum Referenzzeitraum zu erkennen (52,2 % vs. 52,7 %). In 2021 sank der Anteil adjuvant behandelter Patienten auf 45,8 % ab, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen.

		Primäre Therapie			
		OP allein		OP + Adjuvanz	
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	114	47,3%	127	52,7%
	2020	32	47,8%	35	52,2%
	2021	39	54,2%	33	45,8%

Tabelle 16 Abbildung 27 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für fortgeschrittene Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

In der quartalsweisen Betrachtung in Abbildung 27 fanden sich für 2020 hingegen deutliche Schwankungen. Vor allem im dritten Quartal nahm der Anteil adjuvanter Therapie nach Operationen um über die Hälfte von 55,8 % auf 27,3 % ($p = 0,086$) ab. In 2021 zeigten sich nicht signifikante Abweichungen hin zu weniger adjuvanten Therapien im ersten (47,4 % vs. 55,2 %), dritten (50,0 % vs. 55,8 %) und viertem Quartal (36,8 % vs. 53,3 %).

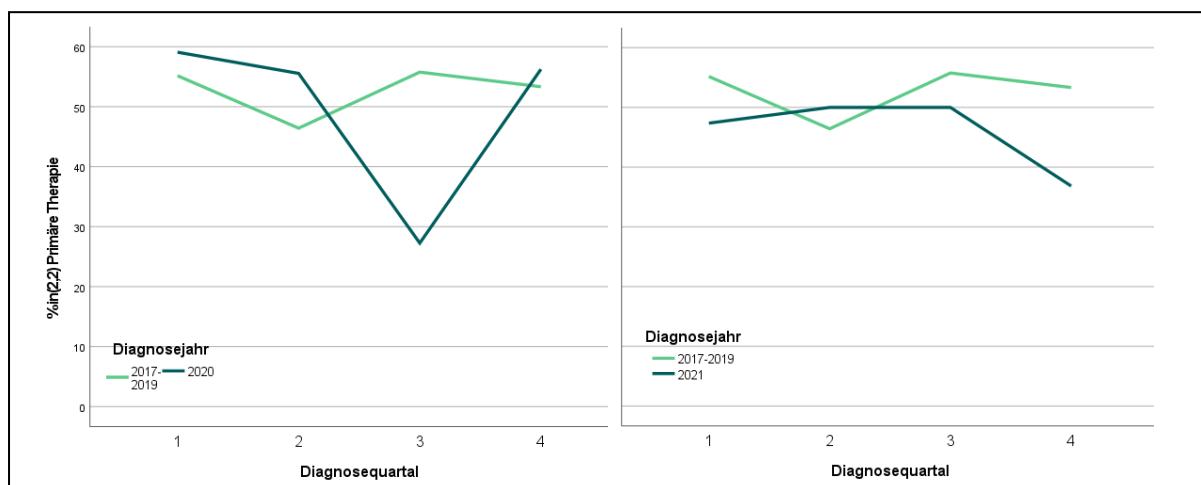


Abbildung 27 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für fortgeschrittene Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

3.5.2.4. Bestrahlung als Primärtherapie bei III-IVA

Tabelle 17 zeigt den deutlichen Anstieg des Anteils an Bestrahlungen in 2020 von 47,6 % auf 55,7 % ($p = 0,065$) für fortgeschrittene Stadien (III-IV). Im folgenden Jahr sank der Anteil mit 39,9 % ($p = 0,090$) hingegen unter den Wert des Referenzzeitraums.

		Bestrahlung Primär			
		Ja	Nein/kA		
		Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Diagnosejahr	2017-2019	243	47,6%	267	52,4%
	Mittelwert R	81	47,6%	89	52,4%
	2020	97	55,7%	77	44,3%
	2021	61	39,9%	92	60,1%

Tabelle 17 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie bei fortgeschrittenen Stadien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Der Anstieg an Bestrahlungen in 2020 zeigt sich auch in der monatlichen Darstellung in Abbildung 28. Besonders im Zeitraum von März bis Juli kam es zu einigen, teils signifikanten Zunahmen. So stieg im März der Anteil von 38,9 % auf 68,4 % ($p = 0,037$), im Mai von 47,9 % auf 60,9 % und im Juli von 35,9 % auf das Maximum von 75,0 % ($p = 0,017$). Zum Ende des Jahres nahmen Bestrahlungen mit 58,8 % im Vergleich zu 41,9 % im Oktober und 66,7 % statt 42,1 % im Dezember erneut zu. Die Kurve für 2021 unterlag starken Schwankungen mit Reduktionen auf 31,3 % im Februar, 23,1 % im Mai ($p = 0,108$), 22,2 % im Juli und 20,2 % im Oktober. Die einzige deutliche Zunahme auf den maximalen Anteil von 66,7 % lag im April.

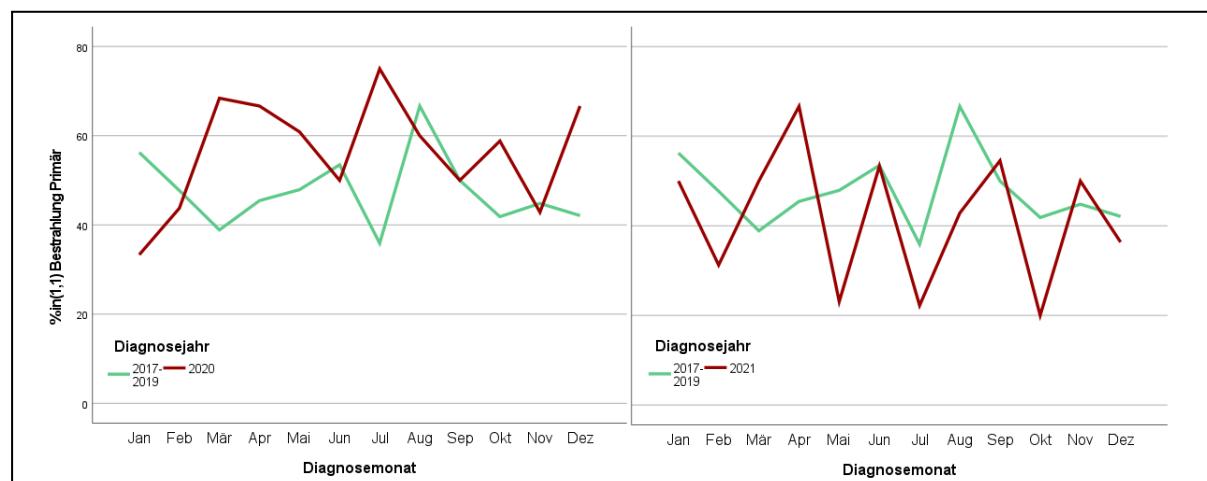


Abbildung 28 Anteil der Radiotherapie im monatlichen Verlauf bei fortgeschrittenen Stadien für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum

Im quartalsweisen Verlauf in Abbildung 29 zeigt sich für die Kurven der fortgeschrittenen Stadien (rot) verglichen mit allen Stadien (schraffiert) ein ähnlicher Verlauf mit ausgeprägteren Ausschlägen. Im Jahr 2020 lag der Anteil über alle Quartale hinweg über den Referenzwerten, mit maximalen Zunahmen von 50,4 % auf 61,5 % im dritten und von 43,2 % auf 55,0 % im vierten Quartal. In 2021 kam es im Anschluss wieder zu einem Abfall des Anteils an Bestrahlungen auf Werte unterhalb der Referenzgruppe. Auch hier traten die größten Abweichungen zum Ende des Jahres mit einer Reduktion von 50,4 % auf 36,1 % im dritten und von 43,2 % auf 34,2 % im vierten Quartal auf.

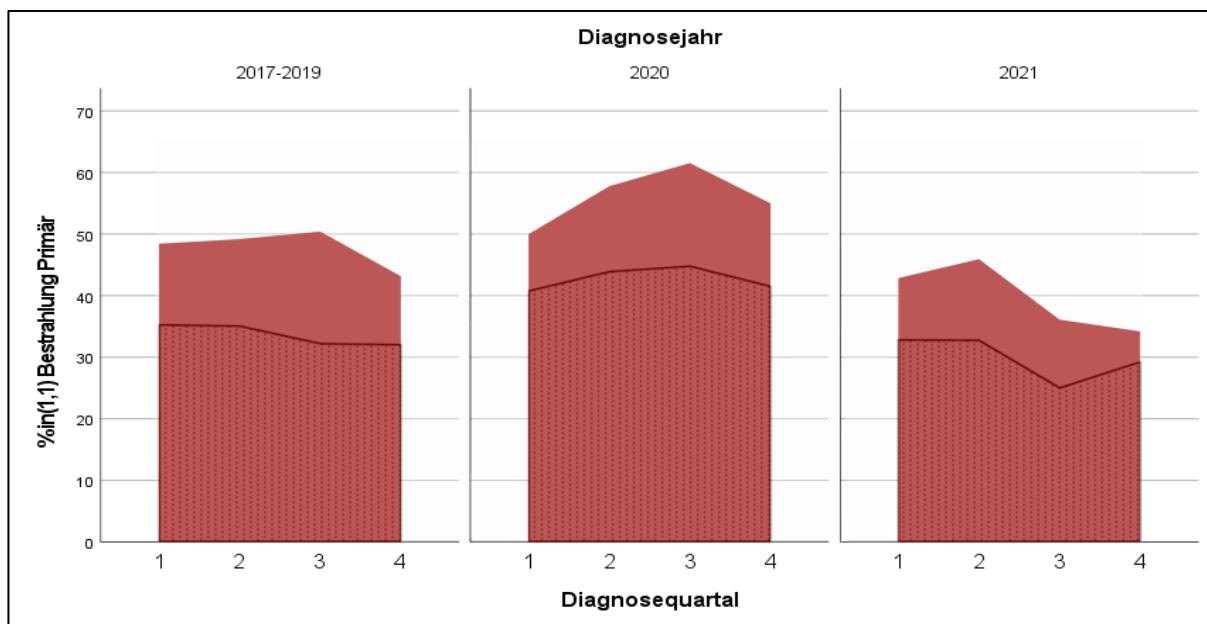


Abbildung 29 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie bei Stadium III-IV (rot) im Vergleich zu allen Stadien (schraffierter Bereich)

3.6.Therapieverzögerung für Stadien I-IVA, 2017-2021

3.6.1. Zeitliche Differenz zwischen Diagnose und Operation (< 60 Tage)

Abbildung 30 zeigt die Häufigkeits-Verteilung der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen. Im Referenzzeitraum lagen die größten Anteile der Patienten von 15,4 % und 16,6 % im Bereich von 15 bis 19 bzw. 20 bis 24 Tagen. Mit zunehmender Verzögerung nahmen die Anteile ab. Ein zweiter Peak im Bereich unter vier Tagen entstand durch den hohen Anteil an Patienten ohne jegliche Verzögerung (13,5 %). 2020 entfielen die höchsten Anteile auf die Zeiträume null bis vier Tage mit 19,6 % und zehn bis 14 Tage mit 18,1 %. Mit zunehmender Verzögerung der Therapie nahm der Anteil an betroffenen Patienten entsprechend ab. In 2021 lagen die Patienten konzentrierter in zwei Bereiche verteilt. 13,5 % der Patienten wurden in unter fünf Tagen und 57,9 % zwischen zehn und 24 Tagen nach ihrer Diagnose operiert. Im Bereich über 30 Tagen Verzögerung nahm der Anteil an Patienten hier stark ab.

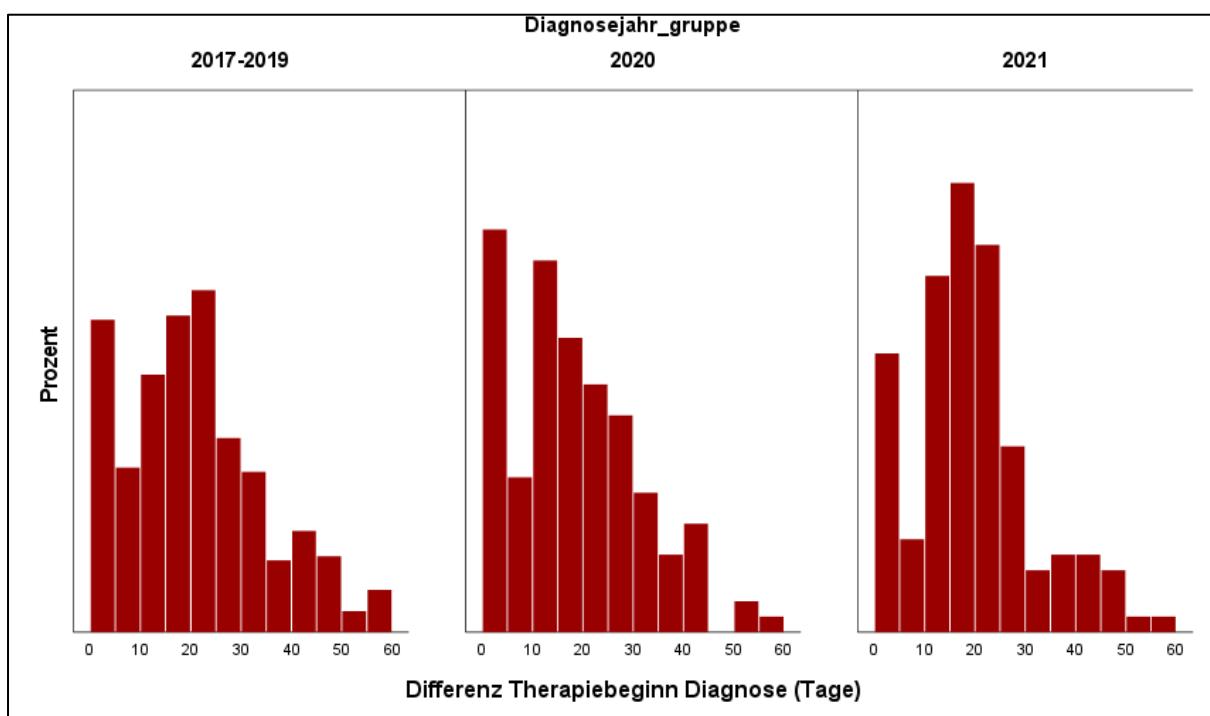


Abbildung 30 Verteilung der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Im quartalsweisen Verlauf in Abbildung 31 lag die Kurve für 2020 überwiegend unterhalb der Referenzwerte, was sich auch in der ganzjährlich annährend signifikant reduzierten Differenz von 17,6 im Vergleich zu 20,2 Tagen ($p = 0,056$) zeigt (vgl. Tab. 18). Besonders im zweiten und dritten Quartal verkürzten sich die Intervalle zwischen Diagnose und Therapiestart von 21 auf 16 ($p = 0,051$) und von 19 auf 15 Tage. Ganzjährlich zeigte sich in 2021 mit 18,9 Tagen ebenfalls eine leichte Reduktion der mittleren Verzögerung zwischen Diagnose und Operation auf nicht signifikantem Niveau. Die größte Abweichung lag im zweiten Quartal mit einer Reduktion des Intervalls von 21 auf 17 Tage bis Therapiebeginn.

Diagnosejahr	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
2017-2019	20,18	488	14,000
2020	17,59	133	13,288
2021	18,91	133	12,222

Tabelle 18 Zeitliche Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

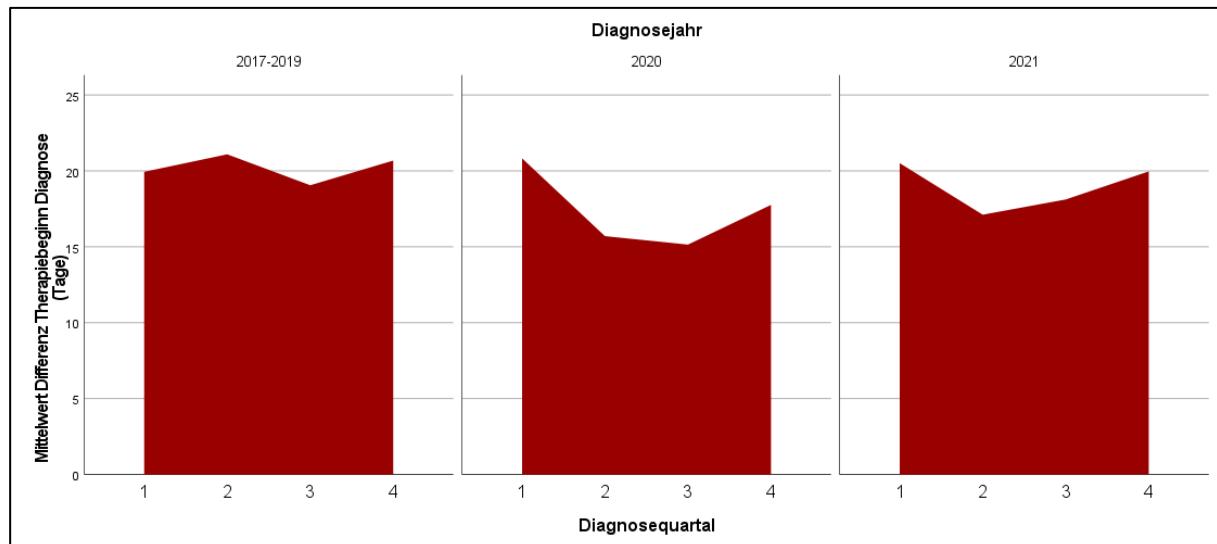


Abbildung 31 Quartalsweiser Verlauf der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

3.6.2. Zeitliche Differenz zwischen Operation und adjuvanter Therapie

Im Referenzzeitraum von 2017 bis 2019 betrug, wie in Abbildung 32 gezeigt, die maximale zeitliche Differenz bis Beginn der adjuvanten Therapie 66 Tage. Die Anteile an Patienten lagen annähernd normalverteilt mit einem Peak von 22,7 % bei einer Differenz von 35 bis 39 Tagen zwischen Operation und adjuvanter Therapie. In 2020 lagen die Patienten gleichmäßiger, ohne große Spitzenwerte über einen Bereich bis 68 Tage verteilt. In 2021 entfielen 89,5 % auf den Bereich von 25 bis 44 Tage. Der höchste Anteil an Patienten mit 36,8 % begann die adjuvante Therapie 40 bis 44 Tage nach der Operation.

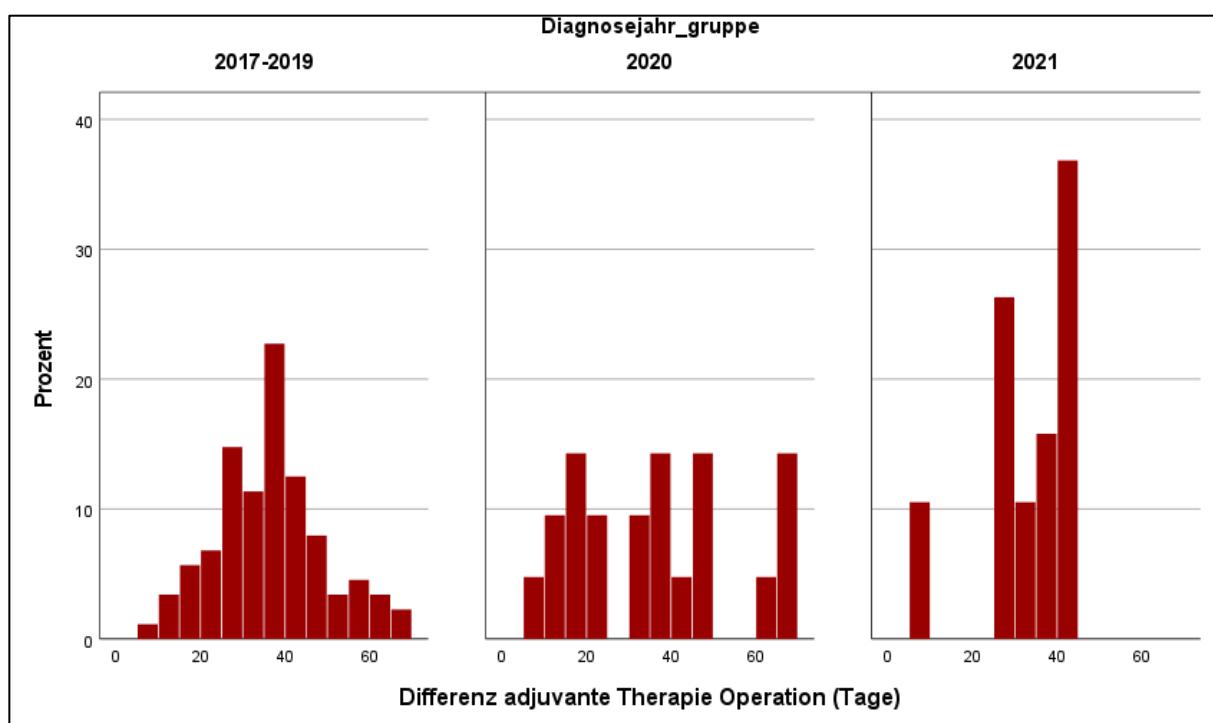


Abbildung 32 Verteilung der zeitlichen Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

Innerhalb des Referenzzeitraums lag der Mittelwert bei 36 Tagen zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie (vgl. Tab. 19). Während der ganzjährige Mittelwert mit 36 Tagen für 2020 nicht vom Referenzzeitraum abwich, traten innerhalb der quartalsweisen Mittelwerte große Schwankungen auf, wie in Abbildung 33 zu erkennen ist. So nahm die Dauer bis Start einer adjuvanten Therapie im zweiten Quartal von 33 auf 44 Tage ($p = 0,098$) deutlich zu, während sie im folgenden Quartal von 34 auf 25 Tage und im vierten Quartal von 37 auf 29 Tage ($p = 0,147$) abfiel. 2021 lag der ganzjährige Mittelwert mit 32 Tagen gering unter dem Referenzwert. Die stärkste Reduktion des Intervalls von 37 auf 23 Tage bis Beginn einer adjuvanten Therapie lag dabei im letzten Quartal ($p = 0,019$).

Diagnosejahr	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
2017-2019	36	88	13
2020	36	21	20
2021	32	19	11

Tabelle 19 Zeitliche Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

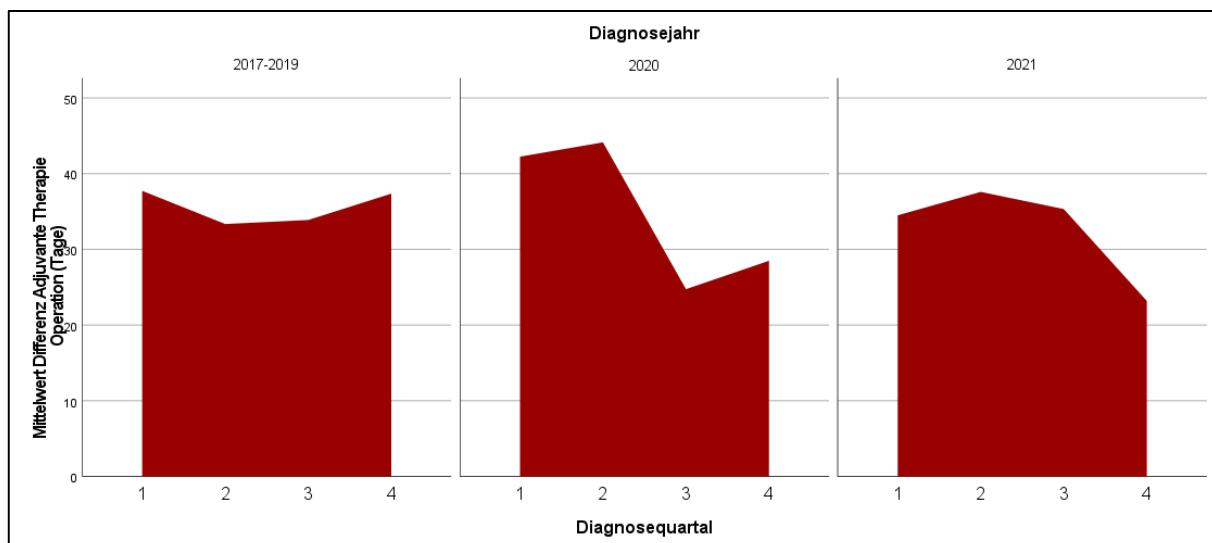


Abbildung 33 Quartalsweiser Verlauf der zeitlichen Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum

4. Diskussion

4.1. Vergleich der Ergebnisse mit aktuellen Publikationen weltweit

Die Promotionsarbeit hatte die Zielsetzung die Auswirkungen der Covid-19 Pandemie und deren Lockdownmaßnahmen auf die Inzidenz, die Stadien und TNM-Verteilungen von Kopf-Hals-Tumoren von Patienten im Raum Niederbayern-Oberpfalz, sowie auf Veränderungen oder Verzögerungen bei Therapien zu untersuchen.

Für das Jahr 2020 konnte in vorliegender Untersuchung eine signifikante Reduktion der Inzidenz, speziell während der ersten beiden Wellen mit harten Lockdownbeschränkungen, nachgewiesen werden. Gleichzeitig nahm die Zahl der gemeldeten Neuerkrankungen in den Sommermonaten Mai bis Juni unmittelbar nach Lockerung der Maßnahmen teils signifikant zu. Ein möglicher Aufholeffekt der Reduktionen zeigte sich ebenfalls in 2021 mit einem ganzjährlichen Anstieg der Inzidenz um 11,4 %. Die Ergebnisse stimmen mit der allgemeinen Studienlage überein und wurden speziell für die erste Welle in ähnlicher Form in zwei amerikanischen Studien mit einer Reduktion der Neuerkrankungen um 22 % bei Solis et al. (54) in Kalifornien und 25 % bei Kiong et al. (64) in Texas gezeigt. Noch deutlichere Reduktionen der Inzidenz zeigten sich in Studien aus Indien von Riju et al. (65) für Mundhöhlenkarzinome und aus Washington von Crossley et al. (66), die eine Abnahme um über 50 % während der ersten Welle registrierten. Zwei Studien, die keine Veränderungen der Inzidenz feststellen konnten, stammen aus Heidelberg von Metzger et al. (67) für Mundhöhlenkarzinome und Italien von D'Ascanio et al. (30). In diesen wurde jedoch das ganze Jahr 2020 als Pandemizeitraum definiert, wodurch sich eventuelle Schwankungen zwischen Lockdown und Lockerungsphasen wieder ausgeglichen haben könnten. In vorliegender Untersuchung für den Raum Niederbayern-Oberpfalz lag jedoch auch im ganzjährlichen Vergleich für 2020 eine klare Reduktion der Neuerkrankungen um 10,4 % vor. Eine Untersuchung von Remschmidt et al. (68) mit Definierung des Covid-Zeitraums bis März 2023 ergab eine Zunahme der Inzidenz um 13 % bei Mundhöhlenkarzinomen im Raum Graz. Im Gegensatz dazu blieb die Gesamtinzidenz in unserer Untersuchung von Beginn der Pandemie bis März 2022 betrachtet auf einem stabilen Niveau.

Bei der Untersuchung der Stadienverteilung konnte eine geringe Zunahme fortgeschrittenener Stadien (III/IV) über den Zeitraum 2020 bis 2021 gezeigt werden, mit einzelnen signifikanten

Abweichungen während der ersten und dritten Welle. Möglicherweise waren eine verstärkte Unsicherheit und Infektionsangst der Bevölkerung zu Beginn der Pandemie und mit Auftreten der ersten Mutationen die Ursache dafür, dass frühe symptomarme Tumore seltener ärztlich vorgestellt wurden. Zusätzlich könnten die vorübergehende Schließung von Arztpraxen und unzureichende Informationen innerhalb der Bevölkerung über den Öffnungsstatus von Kliniken eine Rolle gespielt haben. Ergebnisse der Studie von Heimes et al. (20), die in deutschen Städten teils signifikant fortgeschrittenere UICC Stadien in den Monaten des ersten harten Lockdowns (50 % vs. 37,7 %) fanden, sind hiermit kongruent, wobei dort zusätzlich niedrigere Stadien in den Folgemonaten nachgewiesen werden konnten. Eine Studie von Schoonbeek et al. (69) mit längerem Untersuchungszeitraum bis Dezember 2020, die mit Daten aus dem Niederländischen Krebsregister arbeitete, beschrieb ebenfalls eine Tendenz zu vermehrte Stadium IV Tumoren in den Monaten nach der ersten Welle, während keine Abweichungen in den Lockdown Monaten beobachtet werden konnten. Studien von Allen et al. (70) und Akbari et al. (71), die die Entwicklung der Stadienverteilung bis März 2021 untersuchten, zeigen ebenso eine hochsignifikante Zunahme fortgeschrittener Stadien in Houston bzw. für Zungenkarzinome in Teheran.

Bezüglich der Tumorgröße zeigte sich in vorliegender Untersuchung eine Zunahme des Anteils großer Tumore (T3/4) um 12,7 % in 2020, insbesondere nach Start des ersten harten Lockdowns im März um 44,8%. Eine mögliche Ursache hierfür kann in der verspäteten Vorstellung speziell symptomärmerer kleiner Tumore, aus den oben bereits angeführten Gründen liegen. Eine ähnliche Entwicklung ließ sich auch während den Lockdownphasen Ende des Jahres und zu Beginn von 2021 beobachten. Im Sommer 2021 wurden während der Lockerungen im zweiten und dritten Quartal hingegen vermehrt kleinere Tumore diagnostiziert, was durch einen entsprechenden Aufholeffekt zu erklären wäre. Eine signifikante Zunahme der Lymphknoten-Metastasierung konnte nur für März 2020 zu Beginn des ersten Lockdowns gezeigt werden.

In der Studie von Metzger et al. (67), die im Jahr 2020 diagnostizierte Tumore mit dem Zeitraum von 2010 bis 2019 verglich, konnte ebenso ein ganzjährlich signifikant erhöhter Anteil großer Tumore (T3/4) nachgewiesen werden (51,7 % vs. 35,8 %; p = 0,046), nicht jedoch Abweichungen des N-Status. Ähnliche Ergebnisse für die erste Covid-19 Welle mit signifikanten Abweichungen der Tumorgröße präsentierten auch weltweite Studien von Tevetoglu et al. (52,7 % vs. 28,6 %; p = 0,048) (72), Solis et al. (61,7 % vs. 40,3 %; p = 0,024) (54) und Riju et al. (73,1 % vs. 51,0 %; p = 0,034) (65). Eine Untersuchung in Frankreich von Laccourreye et al. (19) konnte hingegen, neben erhöhten T-Klassifikationen (48,1 % vs. 20,0

%; $p = 0,002$), auch signifikante Zunahmen der Lymphknoten-Metastasen (34,4 % vs. 8,7 %; $p < 0,001$) während der ersten Welle nachweisen. Auch längere Vergleichsstudien, beispielsweise durch Remschmidt et al. (68) zeigten für den Pandemiezeitraum bis März 2022 eine signifikante Zunahme der Tumorgröße bei Mundhöhlenkarzinomen, bei unverändertem Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung. In der US-amerikanischen Studie von Stevens et al. (31) konnten in keiner der drei Staging-Klassifikationen Veränderungen während der ersten Welle festgestellt werden.

Eine signifikante Zunahme der Fernmetastasierung lag im Raum Niederbayern-Oberpfalz lediglich nach Beginn des ersten Lockdowns 2020 in den Monaten April und Juni vor. Im Langzeit-Vergleich über 2020 und 2021 ließ sich nur eine geringfügige Zunahme feststellen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die zunehmende Gewöhnung der Bevölkerung an die Bedrohung durch die Pandemie und die folgenden Lockdownmaßnahmen, sowie der Beginn der Impfungen Ende des Jahres. So könnten Unsicherheit und Infektionsangst, die Patienten abhielten, einen Arzt aufzusuchen, möglicherweise trotz stabiler oder sogar steigender Covid-Inzidenzen im Verlauf der weiteren Wellen abgenommen haben. Eine Studie, die davon sehr abweichende Ergebnisse präsentierte, ist die Untersuchung von Balk et al. (56) aus Nürnberg, die neben unveränderten Inzidenzen, T- und N-Stagings auch einen erniedrigten Anteil an Fernmetastasen für das erste Jahr seit Pandemiebeginn in Deutschland publizierte. Insgesamt variieren über den Verlauf der ersten Welle hinausgehende Untersuchungen stark. So beschrieb die Studie von Kourtidis et al. (73) bis März 2021 in Berlin einen Anstieg der Fernmetastasen von null auf 10 % für Patienten der Charité, während Carre et al. (74) für einen ähnlichen Untersuchungszeitraum im Raum Berlin-Brandenburg keine Veränderungen der TNM-Klassifikationen nachweisen konnten. Diese Differenz ist hierbei am ehesten auf die geringe Fallzahl in erstgenannter Studie und eine mögliche Häufung schwerer Fälle mit Fernmetastasierung in der Charité als größtes onkologisches Zentrum der Region zu erklären.

Im Jahr 2020 kam es zu einer signifikanten Abnahme des Anteils an Operationen, während der Anteil an Radio(chemo)therapien in allen Quartalen, verglichen mit dem Referenzzeitraum, anstieg. Die signifikantesten Abweichungen lagen hierbei jeweils während der harten Lockdownphasen zu Beginn der ersten und zweiten Welle. Diese Veränderungen traten in beiden untersuchten Stadien-Gruppen auf. Eine Überlastung der OP-Kapazitäten in den Kliniken erscheint als maßgebliche Ursache jedoch eher unwahrscheinlich, da die absolute Zahl an Operationen durch reduzierte Inzidenzen insgesamt sank und sich das Intervall zwischen Diagnose und Operation sogar verkürzte. Dies legt nahe, dass andere Faktoren, wie

höhere Stadien oder die weniger invasive Natur der RCT-Therapie mit geringerer Intensiv-/Bettenbelegung für die beobachteten Unterschiede verantwortlich waren. Besonders am Universitätsklinikum Regensburg könnte letzteres, durch dessen Funktion als überregionales Beatmungszentrum eine Rolle gespielt haben. Durch die Zuverlegung von Covid-Patienten aus der ganzen Region kam es zu einem überdurchschnittlich hohem Anteil an Intensivpatienten, welcher speziell während der zweiten Welle zu einem Personal- und Bettenmangel auf den Intensivstationen führte. (75, 76) Auch spezielle Warnungen über die besonders hohe Infektionsgefahr für Operateure bei Eingriffen im Hals-Nasen-Rachenraum und eine erhöhte OP-Mortalität für Patienten mit simultaner Covid-Erkrankungen könnten ergänzend beigetragen haben. (77)

Innerhalb der operativen Eingriffe sank besonders der Anteil adjuvanter Behandlungen, speziell im 3. Quartal. Dies kann teils als eine sekundäre Folge der Stadienverschiebung, mit einer Häufung früher Karzinome während den Lockerungsphasen, bei welchen größtenteils keine adjuvante Therapie indiziert ist, betrachtet werden.

Ergebnisse anderer Studien, die ebenfalls auf Veränderungen der angewandten Therapien untersuchten, variieren deutlich. So fanden Carre et al. (74) während 2020 eine Reduktion des Einsatzes von Radio(chemo)therapien bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Schoonbeek et al. (69) konnten bei gleicher Aufteilung der Therapiemodalitäten weder für die erste Lockdownphase, noch in den Lockerungsmonaten danach Abweichungen feststellen. Auch D'Ascanio et al. (30) und Solis et. al. (54) fanden für den Zeitraum bis Dezember bzw. September 2020 keine signifikanten Veränderungen der Anteile operativer oder strahlentherapeutischer Behandlungen, wobei jeweils eine geringe Tendenz zu weniger adjuvant Konzepten nach Operationen erkennbar war. Eine italienische Studie von Galletti et al. (78) zeigte hingegen eine Zunahme adjuvanter Radiotherapien von 30,26 % auf 41,54 % bei Larynxkarzinomen nach Beginn der Pandemie. Eine Zurückhaltung bei der Gabe von Chemotherapeutika bei Kopf-Hals-Tumoren, unabhängig, ob im Rahmen einer adjuvanten Therapie oder RCT in den ersten Monaten der Pandemie, publizierte eine Studie von Venkatasai et al. (79). Diese zeigte, dass ganze 20,0 % trotz Indikation keine Chemotherapie erhielten, verglichen mit 6,0 % vor Covid-19. Lo Giudice et al. (80) wiesen wiederum deutliche Veränderungen der angewandten Therapien in 2020 zugunsten von Bestrahlungen nach, mit einer signifikanten Reduktion des operativen Anteils von 71,4 % auf 45,7 %.

In 2021 sank der ganzjährige Anteil an Radio(chemo)therapien in Niederbayern-Oberpfalz wieder marginal unter das Referenzniveau ab, während der Anteil an Operationen anstieg. Zum

Vorjahr vergleichbare Abweichungen traten lediglich kurzfristig während den Monaten der dritten und vierten Welle auf. Die größten Veränderungen konnten hier innerhalb der operativen Therapiekonzepte festgestellt werden. Hier erfolgte eine deutliche Verschiebung mit signifikanter Abnahme adjuvanter Therapien über das ganze Jahr hinweg. Der Anteil rein operativer Eingriffe lag dementsprechend erhöht. Auch hierfür wären, identisch zu 2020, der fortlaufende Versuch die Infektionsgefahr durch zusätzliche Kontakte in den Bestrahlungszentren zu vermeiden und deren allgemeine Entlastung denkbare Erklärungen. Abweichende Ergebnisse fand eine Studie aus China von Ye et al. (81), in der die angewandten Therapien bei Patienten über 65 Jahren bis Januar 2022 verglichen wurden. Über den gesamten Zeitraum betrachtet stieg dort der Anteil an Operationen von 23,8 % auf 37,5 % signifikant an ($p = 0,022$), bei gleichzeitig signifikant mehr Therapieunterbrechungen (67,2 % vs. 53,3 %; $p = 0,040$). Lein et al. (82) fokussierten sich in ihrer Studie über einen ähnlichen Zeitraum auf die operative Behandlung von Larynxkarzinomen. Diese konnte einen signifikant reduzierten Anteil an adjuvanten Therapiekonzepten nach Operationen zeigen (70,5 % vs. 95,5 %; $p = 0,002$), der sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deckt.

Im Jahr 2020 kam es ab Ausbruch der Pandemie zu einer allgemeinen Reduktion des mittleren Zeitintervalls zwischen Diagnose und Operation im Raum Niederbayern-Oberpfalz. Am deutlichsten fand diese während des zweiten Quartals mit einer Verkürzung von 21 auf 16 Tage statt. Das ist möglicherweise durch die parallele Reduktion der Inzidenz und des Anteils operativer Eingriffe in 2020 und folglich geringerer Auslastung der OP-Planung zu erklären, wodurch schneller OP-Termine verfügbar waren. Ein weiterer Gesichtspunkt, der zu erhöhten operativen Kapazitäten für Kopf-Hals-Tumore geführt haben könnte, ist das Verbot bzw. der Aufschub elektiver Eingriffe zu Beginn der Pandemie. In 2021 lag der Abstand zwischen Diagnose und Operation nur gering unter dem Niveau des Referenzzeitraums. Eine Erklärung hierfür könnte in Lockerungen bei der Planung elektiver Eingriffe und steigenden Inzidenzen liegen. Auch in einer großen niederländischen Populationsstudie von Schoonbeek et al. (69) wurde ein signifikant schnellerer Therapiebeginn für Operationen und Bestrahlungen, sowohl für den Lockdownzeitraum der ersten Welle, als auch die anschließende Lockerungsphase beschrieben. Eine groß angelegte Untersuchung US-amerikanischer Krebsregisterdaten von Tasoulas et al. (83) bestätigte für das Jahr 2020 eine Reduktion des Intervalls bis Operation um drei Tage. Eine Verkürzung des Abstands zwischen Diagnose und Therapiebeginn von 26,8 auf 20,0 Tage in 2020 konnte ebenso von Lo Giudice et al. (80) für alle Therapiemodalitäten gezeigt werden. Auch Untersuchungen von Heimes et al. (20) konnten in Mainz und Berlin für

Patienten mit klinikinterner Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms eine reduzierte Zeit bis Therapiebeginn für den Zeitraum des ersten Lockdowns nachweisen. Konträr dazu beschrieben Metzger et al. (67) in ihrer Publikation eine signifikante Zunahme der Therapieverzögerung vor Operationen von Mundhöhlenkarzinomen von 35 auf 45 Tage in 2020 und auch Allen et al. (70) fanden eine erhöhte Rate an Intervallen über 30 Tagen zwischen Diagnose und Therapiebeginn für das erste Jahr der Pandemie. Keine Änderung des Intervalls durch die Auswirkungen der ersten Welle hingegen zeigten die Studien von Yao et al. (84) aus New York und Tevetoglu et al. (72) aus Istanbul. Kourtidis et al. (73) und Balk et al. (56) fanden auch im langfristigen Verlauf inklusive des ersten Quartals 2021 keine signifikanten Verzögerungen, wobei in diesen Studien keine Differenzierung zwischen den einzelnen Therapiemodalitäten stattfand.

Mit Beginn der ersten Welle im März und April 2020 nahm das Zeitintervall zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in der vorliegenden Untersuchung zu und überschritt damit das empfohlene Intervall von 6 Wochen. Da die absolute Zahl adjuvanter Behandlungen kaum verändert lag, lässt sich dies vermutlich auf den starken Anstieg primärer Radio(chemo)therapien zurückführen. Da diese in denselben Versorgungseinrichtungen durchgeführt wurden, kam es möglicherweise zu einer vorübergehenden Überlastung der Bestrahlungszentren. In den anschließenden Quartalen traten hingegen Verkürzungen auf nicht signifikantem Niveau auf. Diese korrelieren mit der stark reduzierten absoluten Zahl an adjuvanten Bestrahlungen, infolge allgemein reduzierter Inzidenzen und dem geringeren Anteil adjuvanter Therapie-Konzepte. In 2021 kam es ganzjährlich zu einer leichten Reduktion des Zeitintervalls bis Beginn einer adjuvanten Bestrahlung mit signifikanter Abweichung im letzten Quartal. Das dies trotz steigender Inzidenzen möglich war, geht vermutlich auf die in diesem Zeitraum reduzierten Anteilen an Radio(chemo)therapie und adjuvanten Bestrahlungen nach OP innerhalb der angewandten Primärtherapien in der Region Niederbayern-Oberpfalz zurück. Eine Berliner Studie fand für das Jahr 2020 eine ähnliche Reduktion um 1,8 Tage auf nicht signifikantem Niveau (74). Die Untersuchung von Bestrahlungen in allen Settings von Yang et al. (85) konnte für den Zeitraum der ersten Welle bei Nasopharynx-Karzinomen in Shanghai hingegen Verzögerungen von durchschnittlich 36 statt 28 Tagen ($p = 0,005$) feststellen. Parallel berichteten Ye et al. (81) und Venkatasai et al. (10 vs. 2 Tage) (79) von signifikant mehr Unterbrechungen, die zu einer insgesamt verlängerten Dauer von Radiotherapien beitrugen.

Abschließend wurde eine beispielhafte Prüfung des in 1.3. vorgestellten COCIC (Covid Cancer-impact Calculator) mit dem mittleren Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn (TTI (time-to-treatment initiation) = 20 Tage) des Referenzzeitraums dieser Studie durchgeführt. Zusätzlich wurden der Mittelwert der monatlichen Inzidenz des Referenzbereichs (30,8) des bis Mai 2021 definierten Lockdown-Zeitraums (27,6) und der anschließenden Lockerungsphase bis Ende 2021 (34,3) miteinbezogen. Dieser prognostizierte eine Verzögerung durch reduzierte Fallzahlen während der Pandemie mit konsekutiver Erhöhung der TTI auf 38 Tage für 274 Tage bis zu einer vollständigen Kompensation. (vgl. Tab. 20). Entgegen dieser Berechnung konnte für das in der Studie erfasste Gebiet jedoch sogar eine verkürzte Zeit zwischen Diagnose und Therapiebeginn während der Kompensationsphase gezeigt werden.

Benötigte Zeit für Kompensationen (Tage)	274
Maximales Intervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn (Tage)	56
Durchschnittliches Intervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn (Tage)	38
Maximal erhöhtes Mortalitätsrisiko (%)	0.0%
Durchschnittlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (%)	0.0%

Tabelle 20 Ergebnisse des COCIC unter Verwendung der mittleren TTI und Inzidenzen dieser Studie

Diese Ergebnisse sollen dabei nicht als Beweis einer uneingeschränkten Behandlungsqualität im Raum Niederbayern und Oberpfalz dienen, sondern vielmehr die Limitationen theoretischer Berechnung und Prognosen aufzeigen. Wie zuvor dargestellt, waren die Auswirkungen der Covid-19 Pandemie auf die untersuchten Parameter und die einzelnen Wellen vielfältig und variierten teils stark zwischen verschiedenen Studien und Standorten. Auch wenn ein Vergleich der Pandemiefolgen auf nationalem und internationalem Niveau wichtig ist, dürfen Ergebnisse aus einzelnen Studien nicht voreilig verallgemeinert werden.

4.2. Limitationen und Stärken der eigenen Studie

Die Kollektivgröße für Studien über Kopf-Hals-Tumore ist stets durch die, verglichen mit anderen Entitäten, wie Brust-, Darm- oder Lungenkarzinome, niedrigeren Fallzahlen beschränkt. Dieses Problem konnte in unserer Studie durch die Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Regensburg teilweise ausgeglichen werden. Diese Kooperation half zudem die medizinische Versorgungslage einer gesamten Region abzubilden, da neben den Maximalversorgern auch kleinere Kliniken erfasst wurden. Diese Erfassung ermöglichte es, individuelle und regionale Schwankungen besser auszugleichen als Studien, die sich auf eine einzige Klinik zu beschränken. Speziell für Unteranalysen war die Größe des eingeschlossenen Patientenkollektivs jedoch teilweise trotzdem zu gering, um qualitative Aussagen über Signifikanzen treffen zu können. So umfasste beispielsweise die Untersuchung der Therapie fortgeschrittener Tumore in den einzelnen Pandemiejahren jeweils unter $n = 100$ Patienten und die Analyse auf Verzögerung adjuvanter Systemtherapie weniger als $n = 30$ Patienten.

Allerdings bringt die Arbeit mit Registerdaten auch erwähnenswerte Nachteile. Durch die Vielzahl an Kliniken und Praxen, die innerhalb des Einzugsgebiets liegen, gibt es eine Variabilität innerhalb der Dokumentation verschiedener Instanzen. Eine Rückverfolgung zur Kontrolle der Parameter ist oft schwierig. Viele der Patientendaten werden zudem erst mit einer Verzögerung von mehreren Monaten gemeldet, weshalb Aussagen über den Zeitraum direkt vor Erstellung des Datensatzes nur eingeschränkt getroffen werden können. Diese Datenlücken beschränkten viele der Unteranalysen der Studie auf die Auswertung der Daten von 2020 und 2021. Des Weiteren war die Auswertung mancher Parameter durch die Spezifität des Datensatzes beschränkt, wie z.B. die fehlende Differenzierung zwischen Patienten mit Best-supportive care, Therapieverweigerung, unfreiwilliger Therapieverzögerung oder fehlender Dokumentation. Diese Art der Gruppierung verhinderte eine Aussage darüber, ob 2021 nur die Qualität der Dokumentation abnahm oder sich, durch den erhöhten Anteil fortgeschrittenster Stadien mehr Patienten nur noch für einen palliativen Ansatz qualifizierten. Eine weitere Schwäche der Studie liegt zudem in dem retrospektiven Ansatz, der eine erhöhte Gefahr von Verzerrungen und fehlender Berücksichtigung von Confoundern bedingt. Kausalzusammenhänge können nur vermutet, aber nicht endgültig bewiesen werden.

Zu den Stärken dieser Studie zählt der, verglichen mit den meisten bisher veröffentlichten Studien, lange Beobachtungszeitraum nach Beginn der Pandemie bis Juni 2022. Auf diese Weise war es möglich auch speziell die langfristigen Folgen der Pandemie auf die Behandlungsqualität zu untersuchen. Prognosen zu Beginn der Pandemie zeichneten oft ein

Bild von langen Rückstaus durch Verzögerungen und kaum zu bewältigenden Kompensationen, wie im Einleitungsteil beschrieben. Um diese Thesen zu prüfen, bedarf es Studien, die Veränderungen bei den diagnostizierten Patienten auch über den Verlauf der ersten Wellen hinaus betrachten.

Interessant ist zudem oft auch die Differenzierung zwischen Lockdownphasen mit strengen Restriktionen und hohen Covid-Inzidenzen, sowie den dazwischen liegenden Lockerungsphasen. Da in diesen Phasen oftmals genau gegenläufige Veränderungen stattfanden, heben sie sich bei einem zu groß gefassten Betrachtungsrahmen gegenseitig auf. Deshalb ermöglichte erst das Aufbrechen des ganzen Zeitraumes in Quartale oder Monate ein reales Bild von der jeweiligen Lage in den Kliniken und Praxen abzubilden. Diese Studie war dabei stets bedacht, einen Bezug zwischen den einzelnen Quartalen und Pandemiephasen herzustellen. Ein großes Problem ergibt sich in dieser Hinsicht jedoch aus der exakten Abgrenzung dieser Phasen. Oftmals ist keine genaue zeitliche Grenze auszumachen, da psychologische Auswirkungen der Restriktionen auch nach offiziellen Lockerungen bestehen bleiben können oder Lockerungen in verschiedenen Bereichen schrittweise zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten. So könnten beispielsweise ambulante Praxen wieder leichter zu besuchen gewesen sein, während elektive Eingriffe an Kliniken, die als Covid-Zentrum galten, weiterhin eingeschränkt waren.

Auch die Rolle der Impfung in Bezug auf die Infektionsangst und die verminderte Zahl an durch Restriktionen betroffener Personen war zu komplex, um in dieser Studie erfasst werden zu können.

International gab es große Unterschiede im Umgang mit der Pandemie. So variierte neben den Zeiträumen der einzelnen Wellen, ihrer Stärke und den Virusvarianten auch der Umgang der Regierungen mit Restriktionen. Daneben kam es auch innerhalb Deutschlands zu einer großen Varianz der Lockdownmaßen zwischen den Bundesländern und sogar innerhalb des Einzugsgebiets des Tumorzentrums Regensburg, durch die enge Koppelung von Lockerungen an die lokale Inzidenz und Krankenhausauslastung. Dadurch ist ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien zur Formulierung oder Bestätigung von allgemeingültigen Hypothesen über die Auswirkungen der Pandemie nur sehr eingeschränkt möglich. Der Wert der Studie kann viel mehr in der Erfassung eines realen Bilds von der Versorgungsqualität für Kopf-Hals-Tumore im Raum Niederbayern-Oberpfalz für die ersten beiden Jahre nach Pandemiebeginn gesehen werden.

5. Fazit

Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die einen Rückgang der Inzidenzen, bei gestiegener mittlerer Tumorgröße, und leicht erhöhten Anteile jeglicher Metastasierung für den Raum Niederbayern-Oberpfalz beschreiben, stimmen mit der Mehrheit an Publikationen über die Effekte zu Beginn der Pandemie überein. Eine allgemeingültige Korrelation zwischen diesen Parametern und harten Lockdownmaßnahmen für die folgenden Wellen lässt sich aus den Beobachtungen während der ersten Welle jedoch nicht ableiten. Im langfristigen Verlauf, speziell nach den ersten beiden Wellen, nahmen die Auswirkungen auf die Parameter Inzidenz, Tumorgröße und Lymphknotenmetastasierung im Raum Niederbayern-Oberpfalz zunehmend ab. Existierende Schwankungen innerhalb einzelner Lockdownperioden und Wellen konnten bis Ende 2021 fast komplett ausgeglichen werden.

Allein die Rate an Fernmetastasen, die folglich auch zu einer erhöhten Rate an fortgeschrittenen UICC Stadien führte, blieb bis Ende 2021 leicht erhöht. Ob es sich hierbei um einen Zufallsbefund oder die Folgen von Diagnostikverzögerungen durch die Lockdownmaßnahmen handelt, kann jedoch nicht eindeutig differenziert werden. Für diese Fragestellung fehlen bisher auch Langzeitstudien zum Vergleich. Im Normalfall steigt bei späterer Diagnose der Tumore neben der Rate an Fernmetastasen ebenso die Tumorgröße und die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen. Derartige Veränderungen oder verzögerte Therapien konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, sodass die Ergebnisse eher nicht mit einer Verschleppung in Einklang gebracht werden können.

Im Jahr 2020 wurden nach Beginn der Covid-19 Pandemie signifikant häufiger Bestrahlungen als Primärtherapie empfohlen. Auch hier erfolgte anschließend in den Lockerungsphasen ein gegenläufiger Ausgleich mit einem erhöhten Anteil an Operationen, weshalb langfristig in 2021 keine signifikanten Veränderungen des Verhältnisses zwischen Bestrahlungen und Operationen auftraten. Dieser Aufholeffekt war jedoch alleinig durch die Zunahme rein operativer Eingriffe bedingt, während der Anteil adjuvanter Therapien auch langfristig signifikant reduziert blieb.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Überblick der 7- Tage Inzidenz in Deutschland bis einschließlich 09.05.22 (aufgerufen am 11.05.22) (46)	18
Abbildung 2 Phasen der Pandemieentwicklung innerhalb Deutschlands, KW = Kalenderwoche, VOC = variant of concern.....	18
Abbildung 3 zusätzliche 1-JahresMortalität nach Dauer und Stärke der Reduktion medizinischer Versorgung während der Covid-19 Pandemie nach Berechnungen des COCIC von Matos et al.	22
Abbildung 4 Altersverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs	26
Abbildung 5 Stadien-Verteilung nach UICC innerhalb des Gesamtkollektivs	27
Abbildung 6 Anzahl der Neuerkrankungen pro Monat für 2020-2022 mit Referenzzeitraum.	29
Abbildung 7 Differenz der Neuerkrankungen pro Monat für 2020-2022 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	29
Abbildung 8 Anzahl der Neuerkrankungen nach Diagnosequartal für 2020-2022 und Referenzzeitraum.....	30
Abbildung 9 Verteilung der UICC Stadien I, II, III, und IV im Verlauf von 2020, 2021 und den Referenzzeitraum nach Quartalen	31
Abbildung 10 Ganzjährige Verteilung der UICC Stadien nach früh und fortgeschritten für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	32
Abbildung 11 Anteil höhergradiger Stadien im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	33
Abbildung 12 Anteil höhergradiger Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	33
Abbildung 13 Anteil großer Tumore (T3/4) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	35
Abbildung 14 Anteil großer Tumore (T3/4) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	35
Abbildung 15 Anteil der Tumore mit Lymphknotenbefall (N+) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum	36
Abbildung 16 Anteil der Tumore mit Lymphknotenbefall (N+) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	37
Abbildung 17 Anteil der Tumore mit Fernmetastasen (M1) im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum	37

Abbildung 18 Anteil der Tumore mit Fernmetastasen (M1) im quartalsweisen Verlauf für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	39
Abbildung 19 Verteilung der angewandten Primärtherapien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	40
Abbildung 20 Gesamtanteils operativer Therapien im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	42
Abbildung 21 Gesamtanteil operativer Therapien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	42
Abbildung 22 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	43
Abbildung 23 Anteil der Radiotherapie im monatlichen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	44
Abbildung 24 Anteil der Radiotherapie im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	45
Abbildung 25 Verteilung der angewandten Primärtherapien bei fortgeschrittenen Tumoren für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	46
Abbildung 26 Anteil operativer Primärtherapie bei fortgeschrittenen Stadien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum (rot) im Vergleich zu allen Stadien (schraffiert)	47
Abbildung 27 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für fortgeschrittene Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum.....	48
Abbildung 28 Anteil der Radiotherapie im monatlichen Verlauf bei fortgeschrittenen Stadien für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum	50
Abbildung 29 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie bei Stadium III-IV (rot) im Vergleich zu allen Stadien (schraffierter Bereich)	51
Abbildung 30 Verteilung der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	52
Abbildung 31 Quartalsweiser Verlauf der zeitlichen Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	53
Abbildung 32 Verteilung der zeitlichen Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	54
Abbildung 33 Quartalsweiser Verlauf der zeitlichen Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	55

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM- Staging von Nasopharynxkarzinomen nach UICC Klassifikationen 8. Edition	10
Tabelle 2 TNM- Staging von Larynx, Hypopharynx, Mundhöhlen und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen nach UICC Klassifikationen der 8. Edition.....	10
Tabelle 3 TNM- Staging von HPV-positiven Oropharynx Karzinomen nach UICC Klassifikationen 8. Edition.....	11
Tabelle 4 Verteilung der ICD10 Diagnosen innerhalb des Gesamtkollektivs	27
Tabelle 5 Mittelwerte der ganzjährlichen und monatlichen Inzidenzen für 2020, 2021, 2022 und den Referenzzeitraum	28
Tabelle 6 Anzahl der mittleren Neuerkrankungen pro Quartal 2020-2022 mit Referenzzeitraum	29
Tabelle 7 Verteilung der UICC Stadien I, II, III, und IV für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	31
Tabelle 8 Ganzjährige Verteilung der UICC Stadien nach früh und fortgeschritten für 2020,2021 und den Referenzzeitraum	32
Tabelle 9 Ganzjährige Verteilung der Tumorgrößen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	34
Tabelle 10 Ganzjährige Verteilung des Lymphknotenbefalls für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	36
Tabelle 11 Ganzjährige Verteilung der Fernmetastasierung für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	37
Tabelle 12 Verteilung der operativen Therapien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum ..	41
Tabelle 13 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	43
Tabelle 14 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	44
Tabelle 15 Verteilung der operativen Therapien bei fortgeschrittenen Tumoren für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	47
Tabelle 16 Abbildung 27 Anteil adjuvanter Begleittherapie bei Operationen für fortgeschrittene Stadien im quartalsweisen Verlauf für 2020 und 2021 im Vergleich zum Referenzzeitraum .	48
Tabelle 17 Anteil der Radiotherapie als Primärtherapie bei fortgeschrittenen Stadien für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum.....	50
Tabelle 18 Zeitliche Differenz zwischen Diagnose und Operation in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	53

Tabelle 19 Zeitliche Differenz zwischen Operation und Beginn einer adjunktiven Therapie in Tagen für 2020, 2021 und den Referenzzeitraum	55
Tabelle 20 Ergebnisse des COCIC unter Verwendung der mittleren TTI und Inzidenzen dieser Studie	62

6.3. Literaturverzeichnis

1. Magnes T, Wagner S, Kiem D, Weiss L, Rinnerthaler G, Greil R et al. Prognostic and Predictive Factors in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9). doi: 10.3390/ijms22094981.
2. Bhat GR, Hyole RG, Li J. Head and neck cancer: Current challenges and future perspectives. *Adv Cancer Res* 2021; 152:67–102. doi: 10.1016/bs.acr.2021.05.002.
3. Yan F, Knochelmann HM, Morgan PF, Kaczmar JM, Neskey DM, Graboyes EM et al. The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6). doi: 10.3390/cancers12061543.
4. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26(2):123–41. doi: 10.1016/j.coms.2014.01.001.
5. Cancer today WHO; 2022 [Stand: 21.06.2022]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
6. Kytö E, Haapio E, Kinnunen I, Irjala H. Effect of coronavirus disease 2019 on recurrences and follow up of head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2021; 135(4):344–7. doi: 10.1017/S0022215121000918.
7. Melo BAdC, Vilar LG, Oliveira NR de, Lima PO de, Pinheiro MdB, Domingueti CP et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2021; 87(3):346–52. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.10.017.
8. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021; 32(4):452–65. Verfügbar unter: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43210-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43210-7/fulltext).
9. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
10. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1462–75. Verfügbar unter: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39949-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39949-X/fulltext).
11. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB et al. UICC Manual of Clinical Oncology. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. Verfügbar unter: <https://vpn-ur.uni-regensburg.de/proxy/47d12a74/https/onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781119013143>.
12. E4ENT - Ear, Nose, Throat, Head and Neck. TNM Staging of Oropharyngeal Cancer - Updates in AJCC 8th Edition; 2019 [Stand: 28.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.e4ent.com/throat/oropharynx/tnm-staging-oropharyngeal-cancer-ajcc-update/>.
13. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses* 2019; 11(10). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6833051/>.

14. Kelly Michele Malloy, MD, FACS. AJCC 8th Edition Major Updates in Cancer Staging: Implications for OPC Treatment; april. Verfügbar unter: <https://www.ahns.info/wp-content/uploads/2017/07/AJCC-8th-Edition-Major-Updates-in-Cancer-Staging.pdf> [Stand: 27.06.2022].
15. Weber L, Blachutzik O, Vielsmeier V, Andorfer K, Matthias C, Künzel J. Evaluation der Ösophagoskopie im Staging und Restaging von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. *Laryngorhinootologie* 2021; 100(2):111–9. doi: 10.1055/a-1197-6978.
16. RKI. Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 26 [Stand: 11.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile.
17. Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head and Neck Pathology* 2019; 13(1):80–90. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405797/>.
18. RKI. Epidemiologisches Bulletin 48/2022 [Stand: 11.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/48_22.pdf?__blob=publicationFile.
19. Laccourreye O, Mirghani H, Evrard D, Bonnefont P, Brugel L, Tankere F et al. Impact of the first month of Covid-19 lockdown on oncologic surgical activity in the Ile de France region university hospital otorhinolaryngology departments. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020; 137(4):273–6. doi: 10.1016/j.anorl.2020.06.007.
20. Heimes D, Müller LK, Schellin A, Naujokat H, Graetz C, Schwendicke F et al. Consequences of the COVID-19 Pandemic and Governmental Containment Policies on the Detection and Therapy of Oral Malignant Lesions-A Retrospective, Multicenter Cohort Study from Germany. *Cancers (Basel)* 2021; 13(12). doi: 10.3390/cancers13122892.
21. E4ENT - Ear, Nose, Throat, Head and Neck. TNM Staging of Nasopharyngeal Carcinoma (AJCC 8) - ENT, Head & Neck; 2019 [Stand: 27.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.e4ent.com/articles/nasopharyngeal-carcinoma-staging/>.
22. Deuss E, Gößwein D, Gül D, Zimmer S, Foersch S, Eger CS et al. Growth Factor Receptor Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Her1-4 and c-Met in Conjunction with the Clinical Features and Human Papillomavirus (p16) Status. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11):3358. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3358/htm>.
23. Goesswein D, Habtemichael N, Gerhold-Ay A, Mazur J, Wünsch D, Knauer SK et al. Expressional analysis of disease-relevant signalling-pathways in primary tumours and metastasis of head and neck cancers. *Sci Rep* 2018; 8(1):7326. doi: 10.1038/s41598-018-25512-7.
24. TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_8th_edition_24_Jan_2018.pptx; 2022 [Stand: 27.06.2022]. Verfügbar unter: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.uicc.org%2Fsites%2Fmain%2Ffiles%2Fatoms%2Ffiles%2FTNM_Classification_of_Malignant_%2520Tumours_8th_edition_24%2520Jan%25202018.pptx&wdOrigin=BROWSELINK.
25. Beltz A, Gösswein D, Zimmer S, Stauber RH, Hagemann J, Strieth S et al. Staging von Oropharynxkarzinomen : Neue TNM-Klassifikation als Herausforderung für Kopf-Hals-Tumorzentren. *HNO* 2018; 66(5):375–82. doi: 10.1007/s00106-018-0499-0.

26. E4ENT - Ear, Nose, Throat, Head and Neck. TNM Staging of Lip and Oral Cavity cancers - AJCC 8th Edition - Head & Neck; 2018 [Stand: 28.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.e4ent.com/articles/tnm-staging-lip-oral-cavity-cancers-ajcc-8th-edition/>.
27. QUICK REFERENCE GUIDE TO TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification [Stand: 27.06.2022]. Verfügbar unter: <https://www.entnet.org/wp-content/uploads/files/ChapterTwoFINAL.pdf>.
28. Beltz A, Zimmer S, Michaelides I, Evert K, Psychogios G, Bohr C et al. Significance of Extranodal Extension in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinomas. *Frontiers in Oncology* 2020; 10:1394. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7433688/>.
29. Beltz A, Gösswein D, Zimmer S, Limburg I, Wünsch D, Gribko A et al. Staging of oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck: Prognostic features and power of the 8th edition of the UICC staging manual. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(6):1046–53. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.032.
30. D'Ascanio L, Latini G, Pandolfini M, Imperatori L, Di Stadio A. Covid-19 negatively impacted on small oncology surgery but none on major procedures: Regional experience; 2022. (Bd. 124). Verfügbar unter: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1368837521002621?token=946B9248386AF30EB955ED7BEE1F8C700E751AD9A00AFDACDEE75118C5AF97F49489E95AF78A8A79D0D2F1DA0DCEADFD&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220516082620>.
31. Stevens MN, Patro A, Rahman B, Gao Y, Liu D, Cmelak A et al. Impact of COVID-19 on presentation, staging, and treatment of head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2022; 43(1):103263. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103263.
32. Matos LL, Forster CHQ, Marta GN, Castro Junior G, Ridge JA, Hirata D et al. The hidden curve behind COVID-19 outbreak: the impact of delay in treatment initiation in cancer patients and how to mitigate the additional risk of dying—the head and neck cancer model. *Cancer Causes Control* 2021; 32(5):459–71. doi: 10.1007/s10552-021-01411-7.
33. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; 15(7-8):1920–8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746516/>.
34. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2019; 393(10166):51–60. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319250/>.
35. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy—final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol* 2018; 29(10):2105–14 [Stand: 11.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2934205-X>.
36. Chen G, Wu Q, Jiang H, Li Z, Hua X, Hu X et al. Impact of treatment delay due to the pandemic of COVID-19 on the efficacy of immunotherapy in head and neck cancer patients. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):174. doi: 10.1186/s13045-020-01019-5.

37. Blatt S, Krüger M, Rump C, Zimmer S, Sagheb K, Künzel J. Differences in PD-L1 Expression between oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. PLoS One 2022; 17(5):e0269136. doi: 10.1371/journal.pone.0269136.
38. Grote U, Arvand M, Brinkwirth S, Brunke M, Buchholz U, Eckmanns T et al. Maßnahmen zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie in Deutschland: nichtpharmakologische und pharmakologische Ansätze. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2021; 64(4):435–45. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010780/>.
39. Day AT, Sher DJ, Lee RC, Truelson JM, Myers LL, Sumer BD et al. Head and neck oncology during the COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatment paradigms in light of new surgical and other multilevel risks. Oral Oncol 2020; 105:104684. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104684.
40. Müller O, Neuhann F, Razum O. Epidemiologie und Kontrollmaßnahmen bei COVID-19. Dtsch Med Wochenschr 2020; 145(10):670–4. doi: 10.1055/a-1162-1987.
41. Perri F, Crispo A, Ionna F, Muto P, Caponigro F, Longo F et al. Patients affected by squamous cell carcinoma of the head and neck: A population particularly prone to developing severe forms of COVID-19. Exp Ther Med 2021; 22(5):1298. doi: 10.3892/etm.2021.10733.
42. Statista. Coronavirus - Todesfälle in Deutschland nach Alter | Statista; 2022 [Stand: 12.05.2022]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/#professional>.
43. RKI. Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Ergaenzung_Pandemie_plan_Covid.pdf?__blob=publicationFile.
44. Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2; 2022 [Stand: 25.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>.
45. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 10/2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/10_22.pdf?__blob=publicationFile.
46. RKI COVID-19 Germany; 2022 [Stand: 11.05.2022]. Verfügbar unter: https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/page_1/.
47. Webseite der Bundesregierung | Startseite. Leitlinien zum Kampf gegen die Corona-Epidemie vom 16.03.2020; 2022 [Stand: 10.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/leitlinien-zum-kampf-gegen-die-corona-epidemie-vom-16-03-2020-1730942>.
48. wido-report: Entwicklung der Krankenhausfallzahlen während des Coronavirus-Lockdowns. Verfügbar unter: https://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/hintergrund/dossier/krankenhaus/wido-report_f_z-entwicklung_lockdown.pdf.
49. Kuhlen R, Winklmair C, Schmithausen D, Schick J, Scriba P. The Effects of the COVID-19 Pandemic and Lockdown on Routine Hospital Care for Other Illnesses. Deutsches Ärzteblatt international 2020. doi: 10.3238/ärztebl.2020.0489.

50. Pnp.de. Die Hospitalisierungsrate - so wird sie berechnet; 2023 [Stand: 10.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.pnp.de/archiv/1/die-hospitalisierungsrate-so-wird-sie-berechnet-6818819>.
51. Webseite der Bundesregierung | Startseite. Besprechung der Bundeskanzlerin mit den Länderchefs; 2022 [Stand: 27.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/beschluss-zu-corona-1730292>.
52. Karaca O, Rüggeberg J-A, Schuster, Martin. Zweite Pandemiewelle: Rückgang der Operationen variiert. Deutsches Ärzteblatt 2021; 2021 [Stand: 26.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/218824/Zweite-Pandemiewelle-Rueckgang-der-Operationen-variiert>.
53. Stöwhas M, Lippert H. Entwicklung der Notaufnahmefallzahlen eines Schwerpunktversorgers im Verlauf der Corona-Pandemie in Mecklenburg-Vorpommern. Gesundheitswesen 2021; 83(4):265–73. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8043597/>.
54. Solis RN, Mehrzad M, Faiq S, Frusciante RP, Sekhon HK, Abouyared M et al. The Impact of COVID-19 on Head and Neck Cancer Treatment: Before and During the Pandemic. OTO Open 2021; 5(4):2473974X211068075. doi: 10.1177/2473974X211068075.
55. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Onkologen warnen vor Bugwelle an zu spät diagnostizierten Krebsfällen; 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/112249/Onkologen-warne-n-vor-Bugwelle-an-zu-spae-t-diagnostizierten-Krebsfaellen>.
56. Balk M, Rupp R, Craveiro AV, Allner M, Grundtner P, Eckstein M et al. The COVID-19 pandemic and its consequences for the diagnosis and therapy of head and neck malignancies. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022; 26(1):284–90.
57. Bilas E, Schleppers A, Auhuber T. COVID-19: Auswirkungen des Lockdowns auf die operative Patientenversorgung in Deutschland im April 2020. Bialas E, Schleppers A, Auhuber T: COVID-19: Auswirkungen des Lockdowns auf die operative Patientenversorgung in Deutschland im April 2020 2021; (2-2021):54–62. doi: 10.19224/ai2021.054.
58. BDC. Studie zur Corona-Pandemie: Kliniken regeln Operationsbetrieb autonom am besten | BDC|Online; 2022 [Stand: 26.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.bdc.de/studie-zur-corona-pandemie-kliniken-regeln-operationsbetrieb-autonom-am-besten/?parent_cat=.
59. Klußmann K, Bialas E, Seeling M, Vitzthum J. Aufgeschobene Elektiveingriffe: Den Rückstau beseitigen. kma - Klinik Management aktuell 2020; 25(06):25–7. doi: 10.1055/s-0040-1713514.
60. pohlt. 200427 Neuer Klinikalltag endg [Stand: 25.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Faktenpapier_Neuer_Klinikalltag.pdf.
61. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Notaufnahme während der Coronapandemie: Weniger Non-COVID-19-Notfälle; 2020 [Stand: 25.04.2022]. Verfügbar unter:

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/214398/Notaufnahme-waehrend-der-Coronapandemie-Weniger-Non-COVID-19-Notfaelle>.

62. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Müller-Nordhorn J, Voigtländer S, Gerken M, Ortmann O. Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Inzidenz und Therapie von Krebskrankungen. Forum 2022. doi: 10.1007/s12312-022-01068-6.
63. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(2):169–78. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628469/>.
64. Kiong KL, Diaz EM, Gross ND, Diaz EM, Hanna EY. The impact of COVID-19 on head and neck cancer diagnosis and disease extent. Head Neck 2021; 43(6):1890–7. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.26665>.
65. Riju J, Tirkey AJ, Mathew M, Chamania G, Babu M, Patil S et al. Analysis of Early Impact of COVID-19 on Presentation and Management of Oral Cancers - an Experience from a Tertiary Care Hospital in South India. Indian Journal of Surgical Oncology 2021; 12(Suppl 2):242–9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7935475/>.
66. Crossley JR, Nelson LL, VanDolah H, Davidson BJ, Maxwell JH. The impact of COVID-19 on presentation and diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2022; 7(5):1436–40. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9538849/>.
67. Metzger K, Mrosek J, Zittel S, Pilz M, Held T, Adeberg S et al. Treatment delay and tumor size in patients with oral cancer during the first year of the COVID-19 pandemic. Head Neck 2021; 43(11):3493–7. doi: 10.1002/hed.26858.
68. Remschmidt B, Gaessler J, Brcic L, Wallner J, Muallah D, Rieder M. The impact of COVID-19 on oral squamous cell carcinoma's diagnostic stage-A retrospective study. Oral Diseases 2024; 30(2):216–22. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.14441>.
69. Schoonbeek RC, Jel DVC de, van Dijk BAC, Willems SM, Bloemena E, Hoebers FJP et al. Fewer head and neck cancer diagnoses and faster treatment initiation during COVID-19 in 2020: A nationwide population-based analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2022; 167:42–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915063/>.
70. Allen DZ, Ahmad JG, McKee SP, Suarez N, Basmaci UN, Alava I. The impact of the pandemic on the presentation and treatment of head and neck squamous cell carcinoma at a county hospital. Am J Otolaryngol 2024; 45(1):104103. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37988796/>.
71. Akbari M, Ahadi S, Karimi E, Heidari F, Lotfi M, Rezvan S et al. Increasing stage and depth of invasion (DOI) in patients with tongue cancer during the COVID-19 pandemic: A time series study. Health Science Reports 2024; 7(1):e1832. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10803884/>.
72. Tevetoglu F, Kara S, Aliyeva C, Yildirim R, Yener HM. Delayed presentation of head and neck cancer patients during COVID-19 pandemic. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for

- Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 2021; 278(12):5081–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674926/>.
- 73. Kourtidis S, Münst J, Hofmann VM. Effects of the COVID-19 Pandemic on Head and Neck Cancer Stage and Treatment Duration. Cureus 2022; 14(7):e26744. doi: 10.7759/cureus.26744.
 - 74. Carré J, Herzog B, Reil D, Schneider C, Pflüger M, Löbel M et al. Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Brandenburg und Berlin. HNO 2024; 72(2):90–101. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00106-023-01396-6>.
 - 75. Dommasch M, Zimmermann M, Kanz K-G, Spinner CD. Die Universitätsmedizin in Bayern im Rahmen der COVID-19-Pandemie. Med Klin Intensivmed Notfmed 2022; 117(4):305–8 [Stand: 28.06.2025]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00063-021-00793-5.pdf>.
 - 76. Software, Res Media // Michael Hack. Zeitzeugen :: Haus der Bayerischen Geschichte; 2025 [Stand: 28.06.2025]. Verfügbar unter: <https://hdbg.eu/zeitzeugen/detail/covid-19-pandemie-corona-2020-2023/prof-dr-med-bern-hard-m-graf-msc/2634>.
 - 77. Brody RM, Albergotti WG, Shimunov D, Nicoll E, Patel UA, Harris BN et al. Changes in head and neck oncologic practice during the COVID-19 pandemic. Head Neck 2020; 42(7):1448–53. doi: 10.1002/hed.26233.
 - 78. Galletti C, Marco L de, Ciodaro F, Freni F, Saraniti C, Galletti F et al. Impact of the Sars-COVID-19 Pandemic on the "Early Diagnosis" of Laryngeal Tumors: Data From Monocentric Tertiary Care Hospital of South Italy. J Voice 2024; 0(0). doi: 10.1016/j.jvoice.2023.12.013.
 - 79. Venkatasai J, John C, Kondavetti SS, Appasamy M, Parasuraman L, Ambalathandi R et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Patterns of Care and Outcome of Head and Neck Cancer: Real-World Experience From a Tertiary Care Cancer Center in India. JCO Glob Oncol 2022; 8. doi: 10.1200/GO.21.00339.
 - 80. Lo Giudice G, Colella G, Boschetti CE, Colella C, Tartaro G, Cirillo N. Increased Delay in Diagnosis, but Not Treatment, Among Patients With Oral Cancer During the COVID-19 Pandemic. JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery 2023; 149(1):91–2. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9673025/>.
 - 81. Ye P-J, Xi Y, Sun C-Z, Lei Q, Li L. Effects of the COVID-19 pandemic on elderly patients with head and neck squamous cell carcinoma. Frontiers in Oncology 2022; 12:966011. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36212498/>.
 - 82. Lein A, Liu DT, Haas M, Salkic A, Ibrisevic A, Uscuplic S et al. Impact of the COVID-19 pandemic on management of surgically treated laryngeal squamous cell carcinoma. Biomolecules & biomedicine 2023. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37638405/>.
 - 83. Tasoulas J, Schrank TP, Smith BD, Agala CB, Kim S, Sheth S et al. Time to treatment patterns of head and neck cancer patients before and during the Covid-19 pandemic. Oral Oncol 2023; 146:106535. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837523002312>.
 - 84. Yao P, Cooley V, Kuhel W, Tassler A, Banuchi V, Long S et al. Times to Diagnosis, Staging, and Treatment of Head and Neck Cancer Before and During COVID-19. OTO

- Open 2021; 5(4):2473974X211059429. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637711/>.
85. Yang Y, Shen C, Hu C. Effect of COVID-19 Epidemic on Delay of Diagnosis and Treatment Path for Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Management and Research* 2020; 12:3859–64. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260542/>.

Danksagung

Diese Doktorarbeit konnte nur dank der Unterstützung und des Engagements verschiedener Personen und Institutionen erfolgreich abgeschlossen werden. An dieser Stelle möchte ich meinen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich Professor Dr. Julian Künzel für seine fachliche Anleitung und sein fortwährendes Interesse an meiner Forschung danken. Seine Unterstützung als Doktorvater und wertvollen Korrekturen waren von unschätzbarem Wert und haben maßgeblich dazu beigetragen, diese Forschungsarbeit voranzutreiben und die Qualität fortlaufend zu verbessern.

Ein besonderer Dank geht auch an Dr. Michael Gerken für seine Expertise in der statistischen Analyse. Seine Hilfe bei der Auswertung der Daten war von entscheidender Bedeutung für die Aussagekraft dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern des Tumorzentrums Regensburg für ihre Mitarbeit bei der Datenerhebung und -sammlung danken. Ihre professionelle Herangehensweise und ihre Bereitschaft, an diesem Projekt mitzuwirken, waren eine wichtige Grundlage, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und Ermutigung und tatkräftiges Korrekturlesen während dieser Zeit danken