

Aus dem

Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Marienhospital
Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin

**Wird in Pandemiezeiten mehr mastektomiert? Retrospektive
Untersuchung zur therapeutischen Versorgung von
Mammakarzinompatienten in 4 Brustzentren**

**Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Höllriegl-Lächler, Heike Maria

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Hehr

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 19.02.2025

Widmung

meinem Mann Ralf und meinem Sohn Eric

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	11
1.1 Mammakarzinom	13
1.1.1 Epidemiologische Aspekte	13
1.1.2 Stadien und Prognosen	13
1.1.3 Therapeutische Maßnahmen	19
1.2 Covid-19-Pandemie	21
1.3 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	22
2. Material und Methoden	23
2.1 Art, Ort und Zeitplan	23
2.2 Datenerhebung	23
2.3 Stichprobe, Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.4 Analyseparameter	24
2.5 Studiendesign, Kohorten	24
2.6 Datensicherheit und -verarbeitung	26
2.7 Statistische Methoden	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Deskriptive Charakterisierung der Gesamtstichprobe im pandemischen und präpandemischen Zeitraum	28
3.1.1 Lebensalter	28
3.1.2 Geschlecht	28
3.1.3 UICC- und dT- Stadien	29
3.1.4 Hormonrezeptoren, Graduierung, Wachstumsfaktorrezeptoren und Proliferationsmarker	30
3.1.5 Histologie	30
3.1.6 Anlass der Diagnose	31
3.2 Deskriptive Charakterisierung der durchgeführten Therapien in der Gesamtstichprobe	31
3.2.1 Operative Eingriffe	31
3.2.2 Chemotherapie	32
3.2.3 Radiotherapie	32
3.2.4 Hormontherapie	33
3.3 Neuerkrankungsraten im pandemischen vs. präpandemischen Zeitraum	33

3.3.1	Neuerkrankungsrate	33
3.3.2	Altersstandardisierte Inzidenz	35
3.3.3	Mammakarzinombehandlungen im pandemischen vs. präpandemischen Zeitraum.....	38
3.4	Gibt es systematische Unterschiede im Erkrankungsstadium bei während der Pandemie erkrankten Mammakarzinompatienten zum Erkrankungsstadium der vor der Pandemie erkrankten Patienten?	40
3.4.1	UICC-Stadien	40
3.4.2	Definitive Tumorstadien	45
3.4.3	Nodalstatus	46
3.4.4	Metastasierung (M-Stadium)	47
3.4.5	Hormonrezeptor und HER2	48
3.4.6	Grading	50
3.4.7	Proliferationsindex Ki 67	51
3.4.8	Histologie	51
3.4.9	Anlass der Diagnostik	52
3.5	Gibt es pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren?	54
3.5.1	Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter Berücksichtigung des UICC-Stadiums.....	55
3.5.2	Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter Berücksichtigung des Lebensalters	57
3.5.3	Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter gleichzeitiger Berücksichtigung der UICC-Stadien und des Lebensalters	58
3.5.4	Mastektomie nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT).....	65
3.6	Gibt es pandemiebedingte Unterschiede bei der Entscheidung für eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- und Hormontherapie?	67
3.6.1	Chemotherapien	67
3.6.2	Neoadjuvante Chemotherapie	67
3.6.3	Adjuvante Chemotherapie	69
3.6.4	Hormontherapie	70
3.6.5	Adjuvante Radiotherapie	74
3.7	Gibt es pandemiebedingte Verzögerungen zwischen Diagnose und Therapie?	76
3.7.1	Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie innerhalb 90 Tage	77
3.7.2	Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation ohne NACT innerhalb 90 Tage	79
3.7.3	Mediane Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie	82

3.7.4	Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur adjuvanten Radiotherapie mit und ohne NACT	83
4.	Diskussion	86
4.1	Veränderung der Neuerkrankungsrate im Vergleich des vorpandemischen Zeitraums zum pandemischen Zeitraum	86
4.2	Erkrankungsstadium bei der Erstdiagnose vor und während der Pandemie ...	88
4.3	Pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren	90
4.4	Chemo-, Hormon- und Radiotherapien während der Pandemie	92
4.5	Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn während der Pandemie	93
4.6	Methodendiskussion / Limitationen und Vorzüge der vorliegenden Studie	95
5.	Zusammenfassung.....	97
6.	Literaturverzeichnis	100
	Online- Quellen:	106
7.	Erklärungen zum Eigenanteil.....	108
	Anhang	109
	Danksagung	113
	Lebenslauf.....	114

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM, Klinische Klassifikation (T, Primärtumor) (aus S3-Leitlinien 2021:S. 385)	14
Tabelle 2: Nodalstatus nach S3-Leitlinien 2021, S. 387)	15
Tabelle 3: Fernmetastasen nach S3-Leitlinien 2021, S.388	15
Tabelle 4: Pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten nach den S3-Leitlinien 2021, S. 388	16
Tabelle 5: Stadien der Mammakarzinome nach AJCC Cancer Staging Manuals, 8. Aufl.	17
Tabelle 6: Subtypen des Mammakarzinoms	18
Tabelle 7: Kategorisiertes Alter in der Gesamtkohorte	28
Tabelle 8 : Kategorisiertes Lebensalter nach Dekaden	28
Tabelle 9: Häufigkeit der diagnostizierten UICC-Stadien und deren prozentualen Anteile an der Gesamtkohorte	29
Tabelle 10: Tumorstadien anhand der Tumorgroße dTis bis T4, Fallzahlen, absolute und relative Prozent der Gesamtkohorte	30
Tabelle 11: Häufigkeit und Anteil der operativen Eingriffe in der Gesamtkohorte	32
Tabelle 12: Chemotherapieindikation in der Gesamtkohorte, Anzahl, prozentualer Anteil sowie prozentualer Anteil in der Chemotherapiegruppe	32
Tabelle 13: Radiotherapieindikationen der Gesamtkohorte	33
Tabelle 14: Hormontherapieindikationen der Gesamtkohorte	33
Tabelle 15: Test auf Binominalverteilung	34
Tabelle 16: Fallzahlen und Anteile neu erkrankter PatientEn im vorpandemischen und pandemischen Beobachtungszeitraum, aufgegliedert nach kategorisiertem Alter.	35
Tabelle 17: Patientenanzahl und Anteile neu erkrankter PatientEn, aufgeschlüsselt für die Jahre 2016 bis 2021	35
Tabelle 18: Therapeutische Maßnahmen im vorpandemischen vs. pandemischen Zeitraum in absoluten Fallzahlen und prozentualen Anteilen zur Kohorte und zur Indikationsgruppe	38
Tabelle 19: Therapien nach einzelnen Jahren, n (% des Jahres)	39
Tabelle 20: UICC-Stadien 0- IV nach vorpandemischer und pandemischer Phase in Fallzahlen und prozentualen Anteil an der Kohorte mit Signifikanzwert der Differenz zwischen den Beobachtungszeiträumen	41
Tabelle 21: Binär logistische Regression, Chance eines bestimmten UICC-Stadiums während der Pandemie, adjustiert nach dem Alter	42
Tabelle 22: UICC-Stadien der pandemischen vs. vorpandemischen Phase, aufgeschlüsselt nach drei Altersgruppen, prozentuale Veränderungen und Signifikanzwerte nach dem X ² - Test	43
Tabelle 23: Chance auf ein bestimmtes UICC-Stadium während der Pandemie nach Altersgruppen unterteilt	44

Tabelle 24: Ordinale Regression der UICC- Stadien 0-IV	44
Tabelle 25: Häufigkeiten der dT-Stadien (dTis bis dT4) im Vergleich des vorpandemischen und pandemischen Zeitraums, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X ² - Tests	46
Tabelle 26: Nodalstatus dN0 bis dN3 im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum; Fallzahlen, absolute und relative Anteile in Prozent und Signifikanz des X ² - Tests	47
Tabelle 27: dM0- und dM1-Stadien im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X ² - Tests	48
Tabelle 28: Hormonrezeptoren in positiver oder negativer Ausprägung im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X ² - Tests	48
Tabelle 29: Häufigkeiten der Hormonrezeptorausprägungen ER± und PR± im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X ² - Tests	49
Tabelle 30: Fallzahl der Her 2 neu-Rezeptoren positiv und negativ in der vorpandemischen und pandemischen Phase im X ² - Test	49
Tabelle 31: Häufigkeiten Hormonrezeptoren in Kombination mit HER2- Status in der vorpandemischen und pandemischen Phase	50
Tabelle 32: Grading G1-3 in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent sowie der Signifikanz des X ² -Tests.	50
Tabelle 33: Ki 67 in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent sowie der Signifikanz des X ² -Tests.	51
Tabelle 34: Tumorhistologie in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent	52
Tabelle 35: Anlass der Diagnose Brustkrebs in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent	53
Tabelle 36: Anlass der diagnostischen Maßnahme/Untersuchungen in den Jahren 2016 bis 2021	54
Tabelle 37: Häufigkeiten von BET, BET zu Mast und Mastektomie vor und während der Pandemie in Fallzahlen, relativen und absoluten Prozent	55
Tabelle 38: Operationen im pandemischen und vorpandemischen Zeitraum, aufgefächert nach UICC 0-IV-Stadien; absolute Fallzahlen, relative und absolute Anteile in Prozent	56
Tabelle 39: Häufigkeit der Operationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe für die vorpandemische und pandemische Kohorte; Fallzahlen, absoluten und relativen Prozent, Signifikanz	58
Tabelle 40: Operationen nach Altersgruppen und UICC-Stadien in der vorpandemischen und pandemischen Kohorte; Fallzahlen, absolute und relative Prozent.....	60
Tabelle 41: Mastektomierate in der Gesamtkohorte nach UICC-Stadium für die beiden Vergleichszeiträume 2016-19 und 2020-21	63

Tabelle 42: Mastektomierate in der Gesamtkohorte nach Altersgruppen 2016-19 zu 2020-21	63
Tabelle 43: Chance einer Mastektomie in der Pandemie abhängig vom UICC-Stadium, binär logistische Regression	65
Tabelle 44: Fallzahl Mastektomie nach NACT ja /nein nach Kohorten und binär logistische Regression: Wahrscheinlichkeit der Mastektomie in der Pandemie, adjustiert nach dem Alter	65
Tabelle 45: Binär logistische Regression: Wahrscheinlichkeit der Mastektomie bei dTis - dT4 und Fallzahlen der Kohorten 1016-19 und 2020-21	66
Tabelle 46: Primäre BET mit sekundärer Mastektomie nach UICC-Stadien 0-IV der vorpandemischen und pandemischen Phase	66
Tabelle 47: Chemotherapieindikation nach Kohorten	67
Tabelle 48: Neoadjuvante Chemotherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21 , Signifikanz nach dem X^2 -Test .68	68
Tabelle 49: Binär logistische Regression der neoadjuvanten Chemotherapie nach UICC-Stadien bei Chemotherapieindikation und in der Gesamtkohorte	69
Tabelle 50: Adjuvante Chemotherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21	69
Tabelle 51: Binär logistische Regression der adjuvanten Chemotherapie nach UICC-Stadien	70
Tabelle 52: Hormontherapieindikation nach Kohorten	71
Tabelle 53: Neoadjuvante Hormontherapie: Fallzahlen, X^2 - Test	71
Tabelle 54: Fallzahlen der neoadjuvanten Hormontherapie der einzelnen Jahre 2016-19	71
Tabelle 55: Adjuvante Hormontherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte bei Hormontherapieindikation 2016-19 und 2020-21.....	72
Tabelle 56: Binär logistische Regression der adjuvanten Hormontherapie nach UICC-Stadien	73
Tabelle 57: Adjuvante Hormontherapie nach NACT ja/nein vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, X^2 -Test, binär logistischer Regression: Wahrscheinlichkeit einer adjuvanten Hormontherapie nach NACT während der Pandemie	73
Tabelle 58: Radiotherapieindikation nach Kohorten	74
Tabelle 59: Binär logistische Regression einer adjuvanten Radiotherapie nach BET oder Mastektomie, OR für die Pandemie Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate: Alter als stetige Variable	75
Tabelle 60: Mastektomierate, Postmastektomieradiotherapie (PMRT) und PMRT nach NACT nach einzelnen Jahren in relativen und absoluten Prozent	76
Tabelle 61: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie, Vergleich 2016-19 und 2020-21	77
Tabelle 62: Fallzahlen Erstdiagnose bis zur ersten Therapie innerhalb von 90 Tage, Vergleich 2016-19 und 2020-21	77
Tabelle 63: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse, Therapie innerhalb 90 Tage ...	78

Tabelle 64: Cox-Regression: Wahrscheinlichkeit, in der Pandemie eine Therapie innerhalb von 90 Tagen zu erhalten, im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum	78
Tabelle 65: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Diagnose bis zur Ersten Therapie innerhalb 90 Tage, Fallzahlen, Vergleich 2016 bis 2021	79
Tabelle 66: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse Operation innerhalb 90 Tage ..	79
Tabelle 67: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation, Vergleich 2016-19 und 2020-21	80
Tabelle 68: Fallzahlen Erstdiagnose bis zur ersten Operation innerhalb von 90 Tagen, Vergleich 2016-19 und 2020-21	80
Tabelle 69: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse, Operation innerhalb 90 Tage ..	80
Tabelle 70: Cox-Regression: Wahrscheinlichkeit in der Pandemie einer Operation innerhalb 90 Tage zu erhalten im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum	81
Tabelle 71: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Diagnose bis zur Ersten Operation, Fallzahlen, Vergleich 2016 bis 2021,	82
Tabelle 72: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse Operation innerhalb 90 Tage ..	82
Tabelle 73: Fallzahl, Median der Zeit Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie 2016-19 zu 2020-21,	82
Tabelle 74: Median der Zeit von der Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb 90 Tage, sowie Fallzahlen der einzelnen Jahre	83
Tabelle 75: Kaplan-Meier-Analyse: Zeit (in Tagen) von der Diagnose bis zur adjuvanten Radiotherapie, mit und ohne NACT, Beobachtungszeitraum 365 Tage, Vergleich 2016-19 zu 2020-21 in Fallzahlen und Median der Zeit in Tagen ..	83
Tabelle 76: Signifikanzrechnung der Kaplan-Meier-Analyse	84
Tabelle 77: Radiotherapie innerhalb 365 Tagen- Median der Zeitdauer ohne und mit Erhalt einer NACT, Fallzahlen und 95%-Konfidenzintervall	85
Tabelle 78: Signifikanzrechnung der Radiotherapie innerhalb 365 Tagen ohne und mit Erhalt einer NACT	85
Tabelle 79: Altersstandardisierte Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen (Standardbevölkerung Europa) Anlage zu Diskussion Frage 1	109
Tabelle 80: Fallzahlen der dT-Stadien nach Altersgruppen in den Jahren 2016 bis 2021	109
Tabelle 81: Binär logistische Regression BET	110
Tabelle 82: Altersstandardisierte Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen (Standardbevölkerung Europa) Anlage zu Diskussion Frage 1	111
Tabelle 83: Anlage zu Diskussion Frage 1	111

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign. Zielkriterien der beiden Jahreskohorten Referenzgruppe vs. „Pandemiegruppe“	25
Abbildung 2: Anlass der Diagnose der Gesamtkohorte in Fallzahlen	31
Abbildung 3: Patientenanzahl der Jahre 2016-19 nach Altersgruppen < 50 Jahre, 50-69 Jahre > 69 Jahre	34
Abbildung 4: Altersstandardisierte Inzidenz (Fälle /100000 Einwohner) der Mammakarzinome an den Stuttgarter Brustzentren (berechnet von Mathematiker L. Streibl, OSP, Stuttgart)	36
Abbildung 5: Altersgruppenspezifische Inzidenz (berechnet von Mathematiker L. Streibl, OSP, Stuttgart)	37
Abbildung 6: Altersgruppenspezifische Inzidenz, geglättete Kurven (L. Streibl, OSP Stuttgart).....	37
Abbildung 7: UICC-Stadien 0-IV in Prozent in den Kohorten 2016-19 und 2020-21	40
Abbildung 8: UICC-Stadien nach Altersgruppen und Kohorten in Prozent	42
Abbildung 9: Prozentuale Anteile der UICC- Stadien 0-IV in den Jahren 2016-2021	45
Abbildung 10: Anteil der Stadien dTis bis dT4 in Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21.....	45
Abbildung 11: Anteile der Stadien dN0 bis dN3 in Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21.....	47
Abbildung 12: Anlass der diagnostischen Maßnahmen /Untersuchungen von 2016-2021	53
Abbildung 13: Mastektomierate (primär und sekundär zusammengefasst) nach UICC 0-IV in der vorpandemischen und pandemischen Kohorte nach Altersgruppen	59
Abbildung 14: Adjuvante Radiotherapie nach UICC-Stadien in Prozent der Kohorten 2016-19 und 2020-21	75
Abbildung 15 : Kaplan Meier-Kurven 2016-2019 und 2020-21 Therapie innerhalb 90 Tage.....	78
Abbildung 16: Kaplan Meier Kurven 2016-2019 und 2020-21 Operation innerhalb 90 Tage ohne neoadjuvante Chemotherapie	81
Abbildung 17: Radiotherapie innerhalb von 365 Tagen, bei Indikation zur Radiotherapie Vergleich 2016-19 zu 2020-21 mit und ohne NACT	84
Abbildung 18: Fallzahlen der Stadien dTis bis dT4 in den Jahren 2016 bis 2021, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen 16-49 Jahre, 50- 69 Jahre und 70-107 Jahre	110

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AK	Antikörpertherapie
BET	brusterhaltende Therapie
BET-MAS	zuerst brusterhaltende Therapie, dann Mastektomie
cTNM	klinische TNM- Klassifikation
Chemo	Chemotherapie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
ED	Erstdiagnose
ER	Oestrogenrezeptor
G	Grading
g-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HO	Hormontherapie
HR+	Hormonrezeptor positiv
HR-	Hormonrezeptor negativ
IT	Immuntherapie
IVO	Institut für Versorgungsforschung
Ki67	„Proliferationsmarker“
LK	Lymphknoten
MAS	Mastektomie
MG	Mammographie
Min	Minimum
Min90	Minimum Tage – bei Fällen bis 90 Tage
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
N	Nodalstatus (in der TNM-Klassifikation)
n	Anzahl
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NAET	neoadjuvante endokrine Therapie
pTNM	pathologische TNM-Klassifikation
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pCR	pathologische Komplettremission
PMRT	Postmastektomieradiotherapie
PR	Progesteronrezeptor

RR	relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SN	Sentinellymphknotenbehandlung
TN	Triple negativ (triple negatives Mammakarzinom)
TNBC	Triple negatives Mammakarzinom
TNM	TumorNodusMetastase
UICC	Union for International Cancer Control

1. Einleitung

Die weltweite Covid-19-Pandemie besteht laut WHO seit 2020, nachdem erste Berichte aus Wuhan im Dezember 2019 öffentlich wurden. Auch in Deutschland führten die z.T. exponentiell ansteigenden Erkrankungs- und Todeszahlen der bis dahin unbekannteren Krankheit zu drastischen Einschränkungen in allen Bereichen des gesellschaftlichen Lebens. Um eine Überlastung und schlimmstenfalls den Zusammenbruch der medizinischen Versorgung der Corona-Patienten zu verhindern, mussten in den Kliniken zeitweise die Ressourcen bei anderen Erkrankungen eingeschränkt werden.

Insbesondere onkologische Patienten¹ könnten aufgrund ausgesetzter Screening-Programme, aus Angst vor Ansteckung mit dem SARS CoV2-Virus, nicht wahrgenommener Vorsorgeuntersuchungen und verschobener elektiver Operationen bei erschöpfter Intensivbettenkapazität sowie verzögerter Folgetherapien gravierende Nachteile erlitten haben.

Bisher gibt es lediglich einige wenige wissenschaftliche Studien, die diese möglichen medizinischen Folgen aufarbeiten. So zeigten Schoonbeek et al. (2020) für die Zeit der Pandemie deutlich weniger Erstdiagnosen an Kopf- Hals-Tumoren, aber keine pandemiebedingten Modifikationen in der Therapie. Gasparri et al. (2020) befragten im April 2020 377 Brustzentren aus 41 Ländern in Europa und verglichen das Brustkrebsmanagement vor und während der erst seit Kurzem bestehenden Covid-19-Pandemie. Die Ergebnisse zeigten für Mammatumoren des Stadiums T1cN0 Triple negativ eine Reduktion der Chemotherapien (60,2 % vor vs. 49,3 % während der Pandemie) zugunsten von Operationen (39,8 % vor vs. 50,7 % während der Pandemie). Das Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn stieg bei 27,6 % der Patienten auf mehr als 4 Wochen, während vor der Pandemie nur 6,9 % der Patienten ein solch

¹ Zur besseren Lesbarkeit des Textes wird im Folgenden das grammatikalische Maskulinum verwendet, das im Folgenden alle Geschlechter einschließen soll.

großes Zeitintervall akzeptieren mussten. 51 % der Brustzentren gaben Modifikationen in der Systemtherapie an und nur 50 % veränderten ihre Strahlentherapie nicht. Andererseits fanden Al-Shamsi et al. (2019) in ihrem systematischen Review keine Veränderungen im Management der Mammakarzinomtherapien. Vanni et al. befürchteten 2020 nach ihrer Literaturrecherche und -analyse, dass das Aussetzen des Mammographie-screenings zu deutlichen Nachteilen für die Betroffenen führt. Die übersehene Anzahl der Brustkrebsfälle in Italien würde bei fehlendem Screening über 3 Monate 10.000 und über 6 Monate 16.000 betragen.

Nach dem Jahresbericht „Qualitätssicherung 2020. Deutsches Mammographie-Screening-Programm“ wurden Screening-Einrichtungen aufgrund krankheitsbedingten Personalmangels ab dem 16.03.2020 geschlossen. Das Screening wurde komplett zwischen dem 25.03. bis 30.04.2020 eingestellt. Wegen des Feiertags am 01.05.2020 und am folgenden Wochenende waren dies knapp 6 Wochen ohne Screening. Bei 2,6 Millionen Früherkennungsuntersuchungen wurden 2020 insgesamt 270.000 weniger Untersuchungen als 2019 durchgeführt. Durch das Mammographiescreening wird bei 6 /1000 Frauen ein Karzinom entdeckt (2019 5,9/1000, 2020 6,1/1000), daher sind rechnerisch 2020 1620 weniger Mammakarzinome entdeckt worden.

In Anbetracht bisher fehlender Handlungsempfehlungen zum Umgang mit den pandemiebedingten Einschränkungen fordern Curigliano et al. (2020) eine direkte Triage in der Behandlung der Brustkrebspatienten, um die eingeschränkten Ressourcen optimal auszunutzen. Und Coles et al. (2020) empfehlen, notwendige Krankenhausaufenthalte auf ein Minimum zu reduzieren und formulieren neue Bestrahlungs-Leitlinien auf der Grundlage von Expertenmeinungen.

Detaillierte Daten zur Situation in deutschen Brustzentren fehlen bisher. Schätzungen der leitenden Ärzte zufolge ist in den Brustzentren Stuttgarts von einem 20-prozentigen Rückgang der diagnostizierten bzw. behandelten Brustkrebsfälle während der beiden Pandemiejahre auszugehen.

Im November 2022 teilte das Krebsregister Baden-Württemberg mit, dass im Jahr 2020 ein deutlicher Rückgang neu diagnostizierter Karzinome zu verzeichnen ist und daher nachfolgend eine erhöhte Inzidenz höherer Stadien zu befürchten stehe.

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologische Aspekte

Das Mammakarzinom ist nach Globocan (2020) weltweit mit 2,26 Millionen jährlichen Neuerkrankungen die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau.

Die Inzidenz zeigt nach Arnold et al. (2022) deutliche geographische Unterschiede. In Teilen von Westeuropa, darunter auch Deutschland, Australien, Neuseeland und Nordamerika, beträgt die Inzidenz $\geq 80/100.000$ Frauen, während sie in einigen asiatischen und afrikanischen Regionen $\leq 40/100.000$ beträgt.

Für Deutschland gibt das Robert Koch-Institut die Fallzahlen bis 2019 aus. Zuletzt erkrankten 71.375 Frauen an Brustkrebs und gut 6.000 Frauen an dessen Vorstufen. Der Anteil der Männer an den Neuerkrankungen beträgt konstant 1%. Die Neuerkrankungsraten zeigen seit 1999 einen Anstieg bis 2009 von 56.248 auf 76.432, mit Einführung des Mammographie-Screenings zwischen 2006 und 2009, um danach wieder leicht auf ca. 70.000 Fälle pro Jahr abzufallen. Statistisch gesehen erkrankt in Deutschland jede 8. Frau an Brustkrebs. Drei Prozent der betroffenen Frauen sind jünger als 35 Jahre.

1.1.2 Stadien und Prognosen

Das Mammakarzinom wird durch die TNM-Klassifikation eingeteilt. Dieses Krebseinteilungssystem ist, laut der UICC-Website, weltweit am weitesten verbreitet. Pierre Denoix entwickelte die Klassifikation zwischen 1943 und 1952 am Institut Gustave-Roussy, Frankreich. Diese Einteilung wird von der Union for International Cancer Control (UICC) seit 1968 regelmäßig bearbeitet und ist derzeit in der 8. Auflage erhältlich.

Hier wird die Tumorgröße (T), der Zustand der regionären Lymphknoten (N) als nicht befallen oder befallen mit der Anzahl der befallenen Lymphknoten sowie die Metastasierung (M) abgebildet. Die Einteilung kann klinisch erfolgen, gekennzeichnet durch das Präfix „c“ z.B. als cT oder nach pathologischer Auswertung des Operationspräparates mit „p“ als pT. Nach neoadjuvanter Chemotherapie wird y(p)TNM und bei Tumorrezidiven ein r(p)TNM notiert.

Tabelle 1 zeigt das in den S3- Leitlinien Mammakarzinom, Version 4.4, Juni 2021 zugrunde gelegte TNM-System.

Tabelle 1: TNM, Klinische Klassifikation (T, Primärtumor) (aus S3-Leitlinien 2021:S. 385)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
TO	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
	Tis(DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis(Paget)	M-Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor max. 2 cm im größten Durchmesser	
	T1mi	Microinvasion 0,1cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	größer als 0,1cm bis max. 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	Größer als 0,5 bis max. 1cm
	T1c	Größer als 1cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser	
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a-T4d beschrieben	
	T4a	Ausdehnung auf die Brustwand (Rippen, Intercostalmuskulatur, vorderen Serratusmuskel, jedoch nicht auf den Pectoralmuskel)
	T4b	Ödem (einschl. „Peau d'orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der gleichen Brust
	T4c	Kriterien 4a und 4b
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Das klinische Tumorstadium (cT) entspricht der pathologischen Tumorklassifikation (pT).

Nodalstatus (N): Regionäre Lymphknoten sind ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammäre und interpektorale „Rotter-Lymphknoten“), infraklavikuläre,

supraklavikuläre Lymphknoten und LK entlang der A. mammaria interna. Alle anderen Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.

Tabelle 2: Nodalstatus nach S3-Leitlinien 2021, S. 387)

NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)		
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastase		
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären LK der Level I und II		
N2	Metastase(n) in ipsilateralen LK der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der <i>A. mammaria interna</i> in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK		
		N2a	Metastase(n) in ipsilateralen LK, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
		N2b	Metastase(n) entlang der <i>A. mammaria interna</i> in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der <i>A. mammaria interna</i> in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen des Level I und II oder Metastasen in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung anderer regionärer LK		
		N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK
		N3b	Metastase(n) in ipsilateralen LK entlang der <i>A. mammaria interna</i> in Anwesenheit axillärer LK-Metastasen
		N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären LK

Bei klinisch erkennbaren Lymphknoten, durch die Untersuchung oder ein bildgebendes Verfahren (außer Szintigraphie) diagnostiziert, erhalten nach einer Feinnadelbiopsie zur zytologischen Untersuchung das Suffix „f“ notiert: z.B: cN3a(f). Eine Exzisionsbiopsie eines LK ohne pT- Kategorie kann nur klinisch klassifiziert, z.B. cN1, werden.

Tabelle 3: Fernmetastasen nach S3-Leitlinien 2021, S.388

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die pathologische Klassifikation der Mammakarzinome wird nach der histologischen Untersuchung des Primärtumors in pT- Stadien eingeteilt, diese

entsprechen der Einteilung der cT- Stadien (s. Tabelle 1). Für die pathologische Klassifizierung darf der Tumor makroskopisch an den Resektionsrändern nicht sichtbar sein. Histologisch kann der Tumor bis an die Resektionsränder reichen.

Die pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten (pN) kann nach Entfernung von mindestens 6 Lymphknoten des Level I erfolgen. Werden weniger Lymphknoten entfernt, die tumorfrei sind, sollte die Anzahl der LK in Klammern hinter das pN gestellt werden.

Tabelle 4: Pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten nach den S3-Leitlinien 2021, S. 388

pNX	Regionäre LK konnten nicht beurteilt werden (nicht entnommen oder früher entfernt)	
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
pN1	Micrometastase(n) in 1-3 ipsilateralen LK und / oder mikroskopische LK in Sentinel-LK entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)	
	pN1mi	Micrometastase(n)(>0,2 mm und / oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm
	pN1a	1-3 axilläre LK-Metastase(n), mindestens eine >2 mm
	pN1b	LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
	pN1c	pN1a und pN1b
pN2	Metastasen in 4-9 ipsilateralen LK oder in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Metastasen	
	pN2a	Metastasen in 4-9 axillären LK, mindestens eine >2 mm
	pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Metastasen
pN3	wie nachfolgend beschrieben	
	pN3a	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären LK (eine <2mm) oder eine ipsilateral infraklavikuläre Metastase
	pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren LK entlang der A. mammaria interna mit mind. einer axillären LK Metastase oder LK Metastasen in mindestens 3 axillären LK und LK entlang der A. mammaria interna, die durch eine Untersuchung des/ der Sentinel Lymphknoten(s) (SN) nachgewiesen wurden, jedoch klinisch nicht erkennbar
	pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK
ypN	Nach der Behandlung	
	ypN(sn)	Sentinellknotenbehandlung nach Therapie
	ypNX	keine SN und keine Axilladisektion
pM1	Fernmetastasierung mikroskopisch bestätigt	

Aufgrund der pTNM- Klassifizierung erfolgt die Einteilung der Mammakarzinom- Stadien wie folgt:

Tabelle 5: Stadien der Mammakarzinome nach AJCC Cancer Staging Manuals, 8. Aufl.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0, T1	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	Alle T	N3	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

Zur Einschätzung der Aggressivität des Tumors und zur Individualisierung der Therapie wurden Prognosefaktoren definiert. Nach der AGO-Mamma (ago-online.de, 2021, Prognostisch und Prädiktive Faktoren) sind bei nicht metastasiertem Mammakarzinom die Tumorgöße, der Nodalstatus, der histologische Typ, das Grading, das Lebensalter, die Lymph- und Blutgefäßeinbrüche der Tumorzellen und die pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) von großer Bedeutung für die Prognose. Auch sollte nach der AGO-Mamma (++) der Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER und PR) (Fisher et al. 1988) und die HER2-Ausprägung berücksichtigt werden.

Der „intrinsische Typ“ wurde im Konsensus Meeting von St Gallen 2011 (Goldhirsch et al. 2011) etabliert. Das Mammakarzinom wird wie folgt in Subtypen mit ansteigender Aggressivität von Luminal A bis Triple negative Tumore (TNBC), klassifiziert, um klinisch eine Aussage zur Prognose treffen zu können und als Hilfsmittel zur Therapieentscheidung.

Tabelle 6: Subtypen des Mammakarzinoms

	Luminal A	Luminal B	Triple positiv	HER2+	Triple negativ
Hormonrezeptor	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
HER2	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ
Ki67	Niedrig	Hoch	Jeder Wert	Jeder Wert	Jeder Wert
Grading	G1, G2	G1, G2, G3	G1, G2, G3	G1, G2, G3	G1, G2, G3
Genexpressionsanalyse	Low risk	High risk			

Die pathologischen Merkmale werden nach dem histologischen Typ, dem Hormonrezeptorstatus für Estrogen (ER) und Progesteron (PR), der Graduierung (G) angegeben (Bauerfeind 2021). Die Graduierung des Tumors wird nach Elston und Ellis (1991) in G1-3 unterteilt. Hier werden gut differenzierte Tumore (G1), weniger gut differenzierte Tumore (G2) und schlecht differenzierte Tumore (G3) nach der Tubulusausbildung, der Kernpolymorphie und der Mitoserate eingeteilt. Das Grading hat eine sehr hohe prognostische Aussagekraft. Nach dem Tumorregister München (n=29.799, 2010-2019) betrug das relative Überleben nach 5 und 10 Jahren für die G1-Tumore 99,6 % und 99 %, bei G2-Tumore 92 % und 83 % und für G3-Tumore 80 % und 73 % (Bauerfeind 2021).

Die Hormonrezeptoren ER und PR sind für die weitere Therapieentscheidung relevant. Bei sogenannten hormonrezeptorpositiven Tumoren ist meist eine antiöstrogene Therapie (Tamoxifen und/oder Aromatasehemmer) indiziert. Historisch wurde bereits 1889 eine endokrine Komponente bei Brustkrebs vermutet. In den 1960er Jahren wurden die Estrogenrezeptoren an den Brustkrebsgeweben entdeckt und mit der Erkenntnis über die Tamoxifenwirkung auf Brustkrebszellen begann die antihormonelle Therapie. Der Nutzen dieser Therapie auf die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben wurde in vielen Studien und Metaanalysen, insbesondere der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG 2005) gezeigt werden konnte.

Der HER2-Rezeptor ist ein Oberflächenprotein, an dem Wachstumsfaktoren binden können, die damit Zellteilung und -wachstum auslösen. Eine Mutation

oder Überexpression der HER2-Rezeptoren kann zu schnellerem Wachstum des Mammakarzinoms und zu schlechterer Prognose führen. Eine gezielte Antikörpertherapie (z.B. Trastuzumab) kann dagegen eingesetzt werden. Das Protein Ki 67 ist ein Marker für die Zellproliferation und wird in Prozent angegeben. Ein höherer Prozentsatz gibt ein aggressiveres Wachstum und eine schlechtere Prognose an (Petrelli et al. 2015, Nielsen et al. 2021). Nach der 17. Konsensuskonferenz St. Gallen 2021 (Untch et al. 2021) wird in der Gruppe der HR+/Her2 negativen Tumoren mit einem Ki 67 < 5 % eine Chemotherapie nicht empfohlen, jedoch bei einem Ki 67-Wert > 30 %. In Fällen mit einem Ki 67-Wert zwischen 10 und 25 % sollten weitere Parameter hinzugezogen werden, um eine optimale Therapieempfehlung auszusprechen.

Weitere Parameter zur Prognose der Mammakarzinomkrankung und damit Hilfe für die Therapieentscheidung können Genexpressionsanalysen, eine kurze neoadjuvante endokrine Therapie, eine pathologische komplette Remission (pCR), genetische Untersuchungen und weitere serologische Marker sein. Einfach ausgedrückt unterteilen die Genexpressionsanalysen (Sørli et al. 2001) die Patienten in low- und high risk-Gruppen, bei der letztere eher eine Chemotherapie erhalten sollten. Die 2- bis 3-wöchige neoadjuvante endokrine Therapie bei HR+-Mammakarzinomen (Dowsett et al. 2007) zeigte bei abfallendem Ki 67 eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate. Smith et al. (2020) empfehlen bei persistierend hohem Ki 67 nach NAET, eine zielgerichtete Therapie zu überlegen. Die pathologische komplette Remission (pCR) nach NACT mit Rückbildung oder dem Verschwinden des Primärtumors ist ein wichtiger prognostischer Faktor, insbesondere bei TNBC und HER2 positiven Tumoren (Nekljudova et al. 2018).

1.1.3 Therapeutische Maßnahmen

Die Therapieoptionen des Mammakarzinoms umfassen Operationen, die Radiotherapie, die Chemotherapie, die Hormontherapie, die Antikörpertherapie und die Immuntherapie. Neoadjuvante Therapien erfolgen vor der Operation, adjuvante danach. Alle Maßnahmen können auch in der palliativen Situation angewendet werden.

In den Jahrhunderten der Brustkrebstherapie wurden die therapeutischen Maßnahmen grundlegend verändert, von größtmöglicher Radikalität und Aggressivität zur individualisierten Therapie. Die moderne Brustkrebstherapie folgt einem Algorithmus, der in den jeweils aktuellen AGO- Mamma-Leitlinien niedergelegt wird. Die brusterhaltende Operation wird angestrebt. In interdisziplinären Tumorkonferenzen wird aufgrund des klinischen Stadiums der meist durch Stanzbiopsie gewonnenen Histologie und immunologischen Prognoseparameter, des Alters und der Begleiterkrankungen der Patienten die weiteren Therapieempfehlungen beschlossen.

Luminal A-Tumoren bedürfen, wenn überhaupt, nur einer endokrinen Therapie. Luminal B-Tumore weisen weniger günstige Prognosefaktoren auf, sind aber HR positiv und die Frage der Chemotherapie kann mit Hilfe einer Genexpressionsanalyse entschieden werden, die gegebenenfalls Mutationen der Tumore mit Relevanz für das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben nachweisen. Die Her2 positiven Tumore haben einen transmembranösen Wachstumsfaktor-Rezeptor, der die Invasion des Karzinoms erleichtert. Hier ist zusätzlich zur Chemotherapie die Therapie mit einem Anti-Her2-Antikörper indiziert, die die bis dato sehr ungünstige Prognose für die betroffenen Patienten verbessert, wie zuletzt Harbeck (2022) erneut belegte. Das TNBC, definiert als Hormonrezeptor (ER-, PR-) und HER2-Negativität, ist die aggressivste Form und sollte mit einer Chemotherapie behandelt werden. Eine Chemotherapie wird nach Empfehlung der AGO-Mamma 2022 möglichst neoadjuvant durchgeführt. Dadurch kann der Tumor bis zum Verschwinden verkleinert werden, was bessere operative Ergebnisse gewährleistet und eine in vivo-Reaktion des Tumors auf die Therapie zu detektieren ermöglicht.

Grundsätzlich sollte – soweit möglich – brusterhaltend operiert werden. Eine Mastektomie sollte sehr großen Tumoren, einer ungünstigen Relation von Tumolvolumen und Brustgröße, inflammatorischen Karzinomen oder bei Ablehnung der adjuvanten Strahlentherapie nach brusterhaltender Therapie vorbehalten sein.

Als fester Bestandteil der BET gilt eine an die Operation anschließende Strahlentherapie, die auch bei fortgeschrittenen Stadien nach Mastektomie angezeigt ist. Sie reduziert signifikant die Rate der Lokalrezidive und verbessert das Überleben, wie dies EBCTCG (2011) mit höchster Evidenz zeigte.

Für hormonrezeptorpositive Karzinome sind zudem endokrine Therapien etabliert. Patienten, deren Tumor Estrogenrezeptoren aufweist, sollten täglich Tamoxifen oder Aromatasehemmer über mindestens 5 Jahre erhalten, wobei die Auswahl nach Lebensalter, Histologie und anamnestischen Daten sowie den prognostischen Faktoren (s. 1.1.2) erfolgt. Die zusätzliche subkutane oder intramuskuläre Applikation der Gn-RH-Analoga erfolgt insbesondere bei prämenopausalen Patienten in der High risk-Situation für ein Rezidiv (AGO 2023).

1.2 Covid-19-Pandemie

Spezifische Maßnahmen zur Eindämmung der Covid-19-Pandemie („Corona-Pandemie“) wurden ab Januar 2020 nach dem ersten bekannten Coronainfizierten in Deutschland entwickelt (Chronik der Coronapandemie – Bundesgesundheitsministerium.de). Der erste „Lockdown“ der Corona-Pandemie begann am 23.03.2020 und wurde ab dem 20.04.2020 mit Kontaktbeschränkungen, Schließung von öffentlichen und privaten Einrichtungen sowie Reiseverboten weiter verschärft (Corona-Verordnung der Länder, Beschluss von Bund und Ländern zur Corona-Pandemie 2020). Bis zum 30.09.2020 wurden diese Maßnahmen schrittweise wieder aufgehoben. Am 02.11.2020 kam es zu einem zweiwöchigen zweiten Lockdown und am 13.12.2020 wurde dritter Lockdown beschlossen, der im Frühjahr 2021 erneut schrittweise aufgehoben wurde (Landeszentrale für Politische Bildung BW). Nach Angaben der Landeszentrale für politische Bildung erkrankten in Baden-Württemberg bis 2022 ca. 5 Millionen Menschen an Corona, davon verstarben 0,4 %, jedoch bei den über 80-Jährigen 10 %.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die wenigen verfügbaren Studien zur therapeutischen Versorgung von Mammakarzinompatienten während der Covid-19-Pandemie legen eine pandemiebedingte Modifikation der onkologischen Arbeit nahe. Die Zielsetzung der geplanten Doktorarbeit ist es, anhand einer möglichst breiten Datenbasis zu überprüfen, ob sich diese Veränderungen bestätigen und quantifizieren lassen.

Im Detail sind folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- (1) Hat sich die Anzahl der Patienten mit der Diagnose Mammakarzinom (Erkrankungsrate) und die Anzahl der Mammakarzinom-Therapien während der Pandemie im Vergleich zu den vorpandemischen Jahren 2016-2019 verändert?
- (2) Gibt es systematische Unterschiede im Erkrankungsstadium bei während der Pandemie erkrankten Mammakarzinompatienten zum Erkrankungsstadium von vor der Pandemie erkrankten Patienten?
- (3) Gibt es pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren? Wurden bei vergleichbaren Tumorstadien während des Pandemiezeitraumes radikalere Operationsmethoden in Form häufigerer Mastektomien durchgeführt?
- (4) Gibt es pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl neoadjuvanter und adjuvanter Chemo- und Hormontherapien?
- (5) Gibt es pandemiebedingte Verzögerungen zwischen Diagnose und Therapie?

2. Material und Methoden

2.1 Art, Ort und Zeitplan

Die vorliegende *Multicenter-Studie* war als retrospektive Auswertung von Patientendatensätzen konzipiert.

Sie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission am OSP Stuttgart (onkologischer Schwerpunkt Stuttgart e.V.) in den Jahren 2022 und 2023 unter der wissenschaftlichen Betreuung von Prof. Dr. med. Thomas Hehr, in der Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin im Marienhospital Stuttgart durchgeführt.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in den folgenden vier mit dem OSP kooperierenden Stuttgarter Brustzentren:

- Marienhospital Stuttgart, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Böheimstraße 37, 70199 Stuttgart,
- Klinikum Stuttgart, Frauenklinik, Kriegsbergstraße 62, 70374 Stuttgart,
- Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Auerbachstraße 110, 70376 Stuttgart,
- Diakonie-Klinikum Brustzentrum. Gynäkologisch Onkologie Rosenbergstraße 21, 70176 Stuttgart

2.3 Stichprobe, Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden sämtliche Datensätze von Patienten eingeschlossen, die sich mit der Diagnose Mammakarzinom (ICD 10: C50.0-C50.9 und D05: D05.0-D05.9) in den Zeiträumen zwischen den Jahren 2016-2019 und 2020-2021 in einem der in 2.1 genannten Brustzentren vorstellten bzw. behandelt wurden.

Die Stichprobe umfasst 6.330 Datensätze von Patienten, die gemäß den Einschlusskriterien die Diagnosen „Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)“ (ICD 10 Code C50.0-C50.9) oder „Carcinoma in situ der Brustdrüse (Mamma)“ (ICD 10 Code D05, D05.0-D05.9) im oben genannten Zeitraum erhalten hatten.

Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien.

2.4 Analyseparameter

Für sämtliche eingeschlossenen Patienten wurden aus der Datenbank folgende Analyseparameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- ICD 10
- Lokalisation
- pTNM-Stadium
- cTNM-Stadium
- UICC-Stadium
- Operationsart (BET, BET- MAS oder MAS)
- Grading (G1-3)
- Estrogenrezeptor (ER negativ, positiv)
- Progesteronrezeptor (PR negativ, positiv)
- HER2 -Rezeptor (negativ, positiv)
- Ki67-Proliferationsmarker
- Datum der Diagnose
- Datum der Operation
- Datum der Strahlentherapie
- Indikation zur Strahlentherapie
- Datum der Chemotherapie
- Indikation zur Chemotherapie
- Datum der Hormontherapie
- Indikation zur Hormontherapie

2.5 Studiendesign, Kohorten

Mammakarzinompatienten der pandemischen Jahre vom 1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2021 wurden der Fallgruppe („Pandemiegruppe“) zugeordnet.

Mammakarzinompatienten der vorpandemischen Jahre vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2019 wurden der Kontroll- bzw. Referenzgruppe zugeordnet.

Die Jahreskohorten wurden in Bezug auf ausgewählte Analyseparameter mit statistischen Methoden verglichen. Hauptzielkriterien für die geplante Auswertung waren:

- i. Anzahl der behandelten / diagnostizierten Mammakarzinompatienten
- ii. Stadium bei Erstdiagnose
- iii. Zeit bis Therapiebeginn
- iv. Anzahl und Verfahren der Operation
- v. Adjuvante Therapie (Chemotherapie, endokrine Therapie)
- vi. Fallzahlen Strahlentherapie

In Abbildung 1 ist das Studiendesign und die Zielkriterien der beiden Jahreskohorten Referenzgruppe vs. Pandemiegruppe schematisch dargestellt.

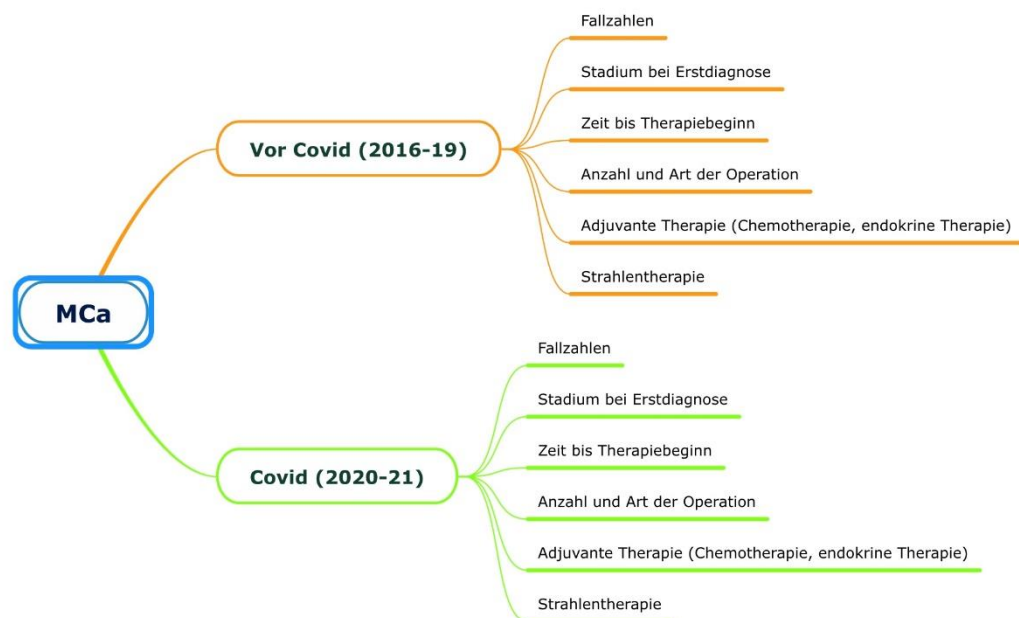


Abbildung 1: Studiendesign. Zielkriterien der beiden Jahreskohorten Referenzgruppe vs. „Pandemiegruppe“

2.6 Datensicherheit und -verarbeitung

Die Datensätze wurden von Lena Bühler und Christine Stumpp, Mitarbeiterinnen des Institutes für Versorgungsforschung (IVO) am OSP e.V., bereitgestellt. Der Onkologische Schwerpunkt Stuttgart e.V. (OSP e.V.) ist ein 1989 gegründeter, gemeinnützig eingetragener Verein. Sein Ziel ist die Verbesserung der stationären und ambulanten Versorgung der Krebspatienten und Schwerstkranken mit nicht-onkologischen Erkrankungen. Alle „onkologisch tätigen Stuttgarter Krankenhäuser mit 23 zertifizierten Krebszentren und die Ärzteschaft Stuttgart“, die Abteilung der Palliativversorgung und seit 2019 das Institut für Versorgungsforschung sind hier zusammengeschlossen. Eine fachübergreifende Zusammenarbeit der Kliniken, Fortbildungen und Nachsorgen werden koordiniert. Auch die Zusammenführung und Archivierung der in den einzelnen Kliniken dezentral dokumentierten Krebsdaten erfolgt im OSP, 2019 wurden 9000 Tumore dokumentiert, die an das baden-württembergische Krebsregister weitergegeben wurden (<https://www.osp-stuttgart.de/osp-stuttgart.html>).

Die Daten sämtlicher beteiligter Institutionen werden kontinuierlich in dem onkologischen Tumordokumentationssystem *Onkostar* (IT-Choice Software AG, 2014, Karlsruhe, Deutschland) dokumentiert, das für alle mit dem OSP kooperierenden Kliniken einheitlich ist. Das Tumordokumentationssystem *Onkostar* wurde unter der wissenschaftlichen Leitung des Deutschen Krebsforschungszentrums von der *IT-Choice Software AG* entwickelt. Bereits Wächter et al. (1998) forderten im Deutschen Ärzteblatt „einen Kommunikationsstandard für den Datenaustausch in der Onkologie“.

Für die vorliegende Studie wurden die benötigten Daten aus einer Exceldatei in SPSS (IBM, statistical Package for the social science Version 28.0.0.0) importiert.

Sowohl die Exceldatei als auch die SPSS-Ergebnisdateien als Worddokument sind ausschließlich auf dem privaten Laptop der Doktorandin passwortgeschützt sowie auf dem OSP-Server des onkologischen Schwerpunktes Stuttgart gespeichert und nur den unmittelbar beteiligten Wissenschaftlern zugänglich. Der Zugang zu diesen Dateien erfolgt über Passwörter, die nur der Doktorandin bekannt sind.

2.7 Statistische Methoden

Eine erste Datensichtung wurde von der Doktorandin gemeinsam mit Frau Doktor Feng vom Institut für Biomathematik der Universität Tübingen durchgeführt. Ihrer Empfehlung folgend erfolgte die Analyse des Excel-Datensatzes mithilfe von SPSS. Die Skripte zur Einführung in SPSS stellte mir Frau Dr. Feng zur Verfügung.

Bei der Erstellung und Bearbeitung der SPSS-Variablen war Lena Bühler vom Institut für Versorgungsforschung am OSP Stuttgart e.V. (IVO), Geschäftsführung Dipl.-Inform. Med. F. Brinkmann, behilflich.

Die Datenanalyse erfolgte nach reger Diskussion mit beratender Unterstützung von Lena Bühler und Master-Mathematiker Lukas Streibl. Bei den nominal- und ordinalskalierten Variablen wurde die Binominalanalyse, der X^2 -Quadrat-Test, die binär logistische Regression und die ordinale Regression angewandt. Bei der Berechnung der Zeitdauer wurden bei nicht normalverteilten Daten Kaplan-Meier-Kurven, die Cox-Regression und reine Mittelwertberechnungen ausgeführt. Für die Berechnungen der Zeitdauern waren das Ereignis „Therapie“ oder „Operation“ Endpunkte.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Charakterisierung der Gesamtstichprobe im pandemischen und präpandemischen Zeitraum

3.1.1 Lebensalter

Von den 6.330 in beiden Beobachtungszeiträumen eingeschlossenen Patienten war der jüngste Patient 16 Jahre und der älteste 107 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 61,6 Jahre bei einem Median von 61,0 Jahren.

Sämtliche Patienten wurden einer von drei Altersgruppen zugeordnet, vgl. Tabelle 7. Jünger als 50 Jahre waren 20 % (n = 1.239), zur mittleren Altersgruppe gehörten mit 3.164 Fällen (50 %) die meisten Patienten und die Gruppe ab 70 Jahre umfasste 30 % (n = 1.927) der Patienten.

Tabelle 7: Kategorisiertes Alter in der Gesamtkohorte

	Fallzahl	Prozent
< 50 Jahre	1239	19,6
50-69 Jahre	3164	50,0
> 69 Jahre	1927	30,4
Gesamt	6330	100,0

Bei einer Kategorisierung des Lebensalters nach Dekaden zeigte sich ein Fallzahlenanstieg bis zu einem Maximum in der Altersgruppe 50-69 Jahre, und ein anschließender Abfall der Fallzahlen, vgl. Tabelle 8.

Tabelle 8: Kategorisiertes Lebensalter nach Dekaden

Alter	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100-110	Gesamt
n	2	36	323	878	1689	1475	1197	630	97	3	6330
%	0	0,6	5,1	13,9	26,7	23,3	18,9	10,0	1,5	0,0	100

3.1.2 Geschlecht

Die Gesamtstichprobe umfasste 6.280 (99,8 %) weibliche und 50 (0,8 %) männliche Patienten.

3.1.3 UICC- und dT- Stadien

Zur Stadieneinteilung nach UICC wurden 96,9 % der Patienten einem der Stadien UICC 0 bis IV zugeordnet. Knapp 11 % (n = 666) der Patienten befanden sich im nicht-invasiven Stadium UICC 0. Im UICC I-Stadium befanden sich 2.189 (35,7 %) und im UICC II-Stadium befanden sich 2.282 (37,2 %) Patienten. Zum fortgeschrittenen Stadium UICC III gehörten 590 (9,6 %) Patienten und zum metastasierten Stadium IV 405 (6,6 %) Patienten.

Tabelle 9: Häufigkeit der diagnostizierten UICC-Stadien und deren prozentualen Anteile an der Gesamtkohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
UICC 0	666	10,5	10,9
UICC I	2189	34,6	35,7
UICC II	2282	36,1	37,2
UICC III	590	9,3	9,6
UICC IV	405	6,4	6,6
Gesamt	6132	96,9	100,0
fehlend	198	3,1	
Gesamt	6330	100,0	

Für 5.992 (94,7 %) der 6.330 Patienten lag eine definitive TNM-Klassifikation (dTNM) nach dem UICC-Schema vor. Zur Einteilung nach dem definitiven Tumorstadium (dT) wurde das pathologische Tumorstadium zugrunde gelegt; falls dieses unbekannt oder nicht bestimmt worden war, wurde das klinische Tumorstadium (cT) genommen. Hier zeigten gut 10 % (n = 652) der Patienten ein nicht invasives Tumorstadium. 2.651 (41,9%) der Patienten hatten einen dT1-Tumor bis 1,9 cm. Einen dT2-Tumor bis 4,9 cm hatten 2.094 (33,1 %) der Fälle. Ein dT3-Tumor mit einer Ausdehnung von über 5 cm fand sich bei 327 (5,2 %) Patienten und eine Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut hatten 268 (4,2 %) Patienten.

Tabelle 10: Tumorstadien anhand der Tumorgroße dTis bis T4, Fallzahlen, absolute und relative Prozent der Gesamtkohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
dTis	652	10,3	10,9
dT1	2651	41,9	44,2
dT2	2094	33,1	34,9
dT3	327	5,2	5,5
dT4	268	4,2	4,5
Gesamt	5992	94,7	100,0
fehlend	338	5,3	
Gesamt	6330	100,0	

3.1.4 Hormonrezeptoren, Graduierung, Wachstumsfaktorrezeptoren und Proliferationsmarker

ER: Der Oestrogenrezeptor ER als maßgeblicher Rezeptor für eine antiöstrogene Therapie war bei 5.257 (83,0 %) der Patienten positiv.

G1-3: 6.104 (96,4 %) der 6.330 Fälle wurden einem Grading zugeführt. Als G1-Tumore wurden 740 (11,7 %) der Fälle klassifiziert. Die überwiegende Mehrheit, nämlich 3.607 (57 %) waren G2- und 1.757 (24,9 %) waren G3-Tumore.

HER 2: Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (HER2) wurde in 5.729 (90,5 %) Fällen bestimmt, davon waren 1.531 (26,7 %) Fälle HER2 positiv und 4.198 (73,3 %) HER2 negativ.

Ki 67: Bei 5.729 (90,5 %) der Fälle wurde der Proliferationsmarker Ki 67 bestimmt; davon entfielen 668 (11,7 %) auf die Gruppe 0-5 Prozent mit guter Prognose. In die intermediäre Gruppe (6-29 %) entfielen 3.294 (57,5 %) Fälle und zur Gruppe mit hohem Rezidivrisiko mit einem Ki 67 von > 30% gehörten 1.767 (30,8 %) Patienten.

3.1.5 Histologie

Für 6210 (98,1 %) Fälle stand eine histopathologische Diagnose zur Verfügung. Invasiv duktile Karzinome fanden sich bei 4.588 (72,5 %) Patienten und invasiv lobuläre Karzinome fanden sich bei 799 (12,9 %) Patienten. Ein nichtinvasives DCIS hatten 615 (9,7 %) und LCIS hatten 11 (0,2 %) Patienten. Ein muzinöses

Karzinom fand sich 93-mal (1,5 %). Medulläre Karzinome mit tendenziell schlechter Prognose fanden sich in 70 Fällen (1,1 %). Ein inflammatorisches Karzinom, ein M. Paget und ein metaplastischer Typ fand sich bei 13, 7 und 14 Patienten (0,1-0,2 %).

3.1.6 Anlass der Diagnose

Der sogenannte Anlass der Diagnose war für 3.256 (51,4 %) Patienten der Gesamtkohorte dokumentiert. Allerdings wurde in einigen Fällen „Sonstiger Anlass“ oder „Unbekannt“ notiert, was ohne Aussagewert nicht in die Analysen einbezogen werden konnte. Die meisten Karzinome (n = 1113, 17,6 %) wurden mittels Mammographiescreening entdeckt. Durch Eigenuntersuchung erkannten 348 Patienten (5,5 %) ihren Brusttumor. Nur 73 (1,2 %) der hier analysierten Brustkrebsfälle wurden im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung bzw. Vorsorgeuntersuchung, 126 (2,0 %) bei der nicht gesetzlichen erkannt. Eine Tumorsymptomatik wiesen 426 (6,8 %) Personen auf.

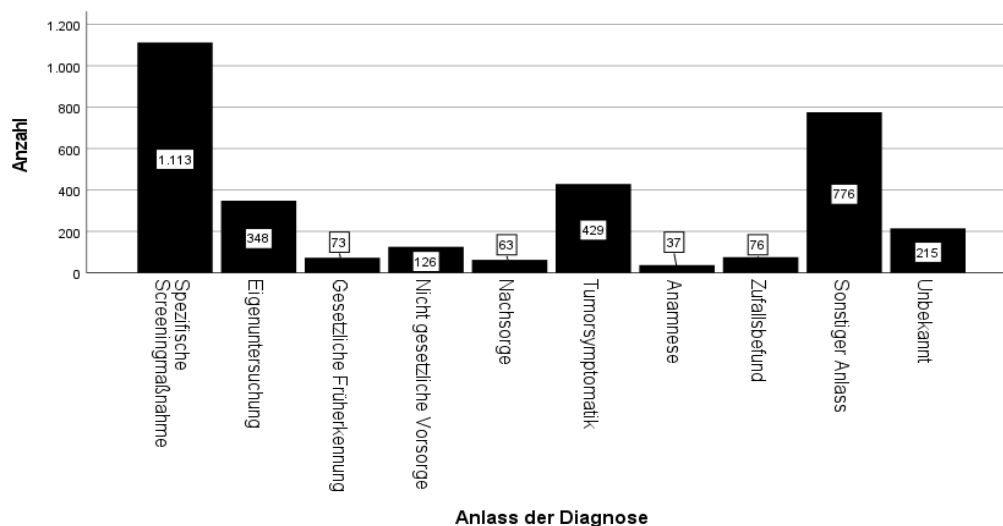


Abbildung 2: Anlass der Diagnose der Gesamtkohorte in Fallzahlen

3.2 Deskriptive Charakterisierung der durchgeführten Therapien in der Gesamtstichprobe

3.2.1 Operative Eingriffe

In den Jahren 2016 bis 2021 wurden insgesamt 5.735 (90,6 %) operative Eingriffe durchgeführt. Davon waren 65,7 % (n = 4159) brusterhaltende

Therapien, 4,3 % (n = 274) primär brusterhaltende Therapien mit nachfolgender Mastektomie und 20,6% (n = 1302) primäre Mastektomien. Innerhalb der Gruppe der operierten Patienten konnten 72,5 % brusterhaltend behandelt werden.

Tabelle 11: Häufigkeit und Anteil der operativen Eingriffe in der Gesamtkohorte

	Häufigkeit	Prozent an der Gesamtkohorte	Prozent an den Operationen
BET	4159	65,7	72,5
BET-MAS	274	4,3	4,8
MAS	1302	20,6	22,7
Gesamt	5735	90,6	100,0
fehlend	595	9,4	
Gesamt	6330	100,0	

3.2.2 Chemotherapie

Eine Chemotherapie erhielten 32,5 % (n = 2060) der Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum 2016-21. 57,1 % (n = 1177) der Chemotherapien wurden neoadjuvant und 35,5 % (n = 731) adjuvant verabreicht, vgl. Tabelle 12.

Tabelle 12: Chemotherapieindikation in der Gesamtkohorte, Anzahl, prozentualer Anteil sowie prozentualer Anteil in der Chemotherapiegruppe

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Adjuvant	731	11,5	35,5
Alleinige Therapie	49	,8	2,4
Neoadjuvant	1177	18,6	57,1
Ohne Bezug	88	1,4	4,3
Sonstiges	3	,0	,1
Unbekannt	12	,2	,6
Gesamt	2060	32,5	100,0
fehlend	4270	67,5	
Gesamt	6330	100,0	

3.2.3 Radiotherapie

Eine Strahlentherapie erhielten 60,7 % (n = 3845) der Patienten, die zu 94,9 % adjuvant indiziert wurde, vgl. Tabelle 13.

Tabelle 13: Radiotherapieindikationen der Gesamtkohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Adjuvant	3648	57,6	94,9
Alleinige Therapie	44	,7	1,1
Neoadjuvant	8	,1	,2
Ohne Bezug zu OP	124	2,0	3,2
Sonstiges	9	,1	,2
Unbekannt	10	,2	,3
Intraoperativ	2	,0	,1
Gesamt	3845	60,7	100,0
fehlend	2485	39,3	
Gesamt	6330	100,0	

3.2.4 Hormontherapie

Bei 3.123 Patienten (49,3 %) der Gesamtkohorte wurde die Indikation zur Hormontherapie gestellt. Die adjuvante Hormontherapie war mit 87,6 % die häufigste Indikation, vgl. Tabelle 14.

Tabelle 14: Hormontherapieindikationen der Gesamtkohorte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Adjuvant	2735	43,2	87,6
Alleinige Therapie	105	1,7	3,4
Neoadjuvant	58	,9	1,9
Ohne Bezug zu OP	134	2,1	4,3
Sonstiges	14	,2	,4
Unbekannt	77	1,2	2,5
Gesamt	3123	49,3	100,0
Fehlend	3207	50,7	
Gesamt	6330	100,0	

3.3 Neuerkrankungsraten im pandemischen vs. präpandemischen Zeitraum

3.3.1 Neuerkrankungsrate

Untersucht wurde gemäß Fragestellung 1 (vgl. Kapitel 1.4), ob sich die Anzahl der Patienten mit Mammakarzinom während der Pandemie im Vergleich zu den Jahren vor der Pandemie reduzierte. Die Anzahl der Mammakarzinomfälle betrug

vor der Pandemie über den Beobachtungszeitraum der Jahre 2016-19 4.349 und in der pandemischen Phase der Jahre 2020-21 1.981. Im Binominaltest betrug der Anteil der 4 Jahre umfassenden vorpandemischen Kohorte 0,67 und der Anteil der 2 Jahre umfassenden Kohorte des pandemischen Zeitraums 0,31. Der Test ergab einen signifikanten ($p = 0,002$) Abfall der Patientenzahl in der Pandemie von 4.349 auf 1.981 Patienten, vgl. Tabelle 15.

Tabelle 15: Test auf Binominalverteilung

Kategorie	N	Anteil	Testanteil	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
2016-19	4349	,69	,67	0,002
2020-21	1981	,31		
Gesamt	6330	1,00		

Die Fallzahlen nach Jahren aufgeführt ergab in den Brustzentren vor der Pandemie eine Patientenanzahl pro Jahr zwischen 1.043 und 1.133. Im Jahr 2020 fiel die Fallzahl zunächst auf 955 ab und stieg im Jahr 2021 wieder auf 1.026 Patienten an. Wie Abbildung 2 zeigt, sank der prozentuale Anteil in der Altersgruppe über 69 Jahre besonders stark: vom Jahr 2019 mit 33,5 % auf 28,9 % im Jahr 2020 und 29,2 % im Jahr 2021.

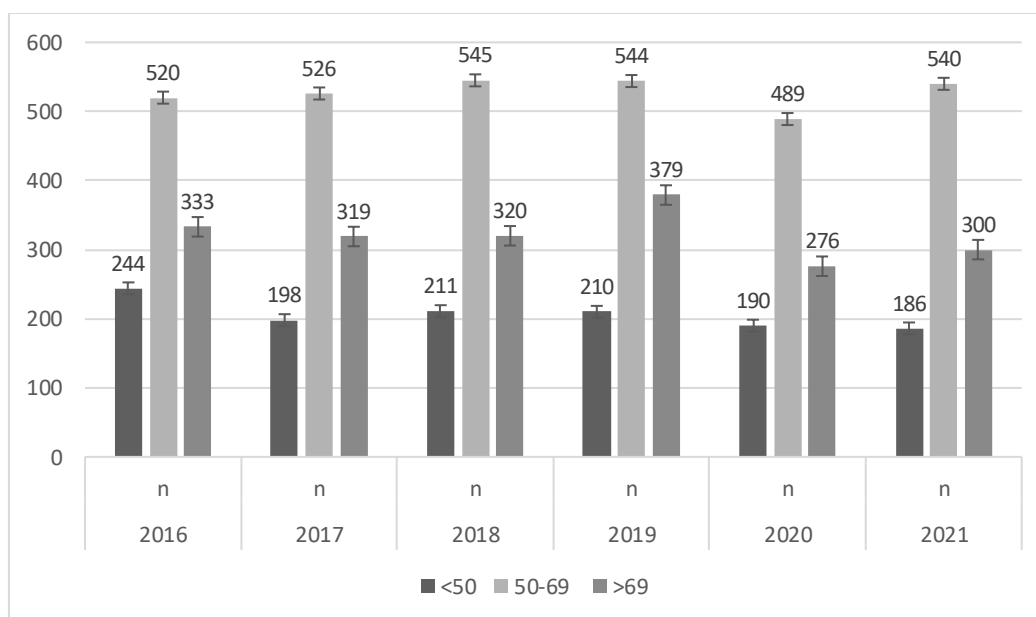


Abbildung 3: Patientenzahl der Jahre 2016-21 nach Altersgruppen < 50 Jahre, 50-69 Jahre, > 69 Jahre

Unter Berücksichtigung des kategorisierten Lebensalters zeigte sich in der Altersgruppe der unter 50-Jährigen ein signifikanter ($p=0,025$) Abfall der Patientenzahlen von 863 im vorpandemischen auf 376 im pandemischen Zeitraum. Genauso in der Gruppe älter als 69 Jahre: hier zeigte sich eine signifikante ($p=0,002$) Reduktion der Patientenanzahl von 1.351 auf 576. Für die „Mammographiescreeninggruppe“ der 50- bis 69-jährigen Frauen ergab sich dagegen keine signifikante Veränderung der Patientenzahlen in den beiden Beobachtungszeiträumen.

Tabelle 16: Fallzahlen und Anteile neu erkrankter Patienten im vorpandemischen und pandemischen Beobachtungszeitraum, aufgliedert nach kategorisiertem Alter.

	Kategorie	N	Beobachteter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (2-seitig)
Gesamtstichprobe	2016-19	4349	,69	,67	0,002
	2020-21	1981	,31		
		6330	1,00		
< 50Jahre	2016-19	863	,70	,67	0,025
	2020-21	376	,30		
		1239	1,00		
50-69 Jahre	2016-19	2135	0,67	,67	0,291
	2020-21	1029	0,33		
		3164	1,00		
> 69 Jahre	2016-19	1351	0,70	,67	0,002
	2020-21	576	0,30		
		1927	1,00		

Tabelle 17: Patientenanzahl und Anteile neu erkrankter Patienten, aufgeschlüsselt für die Jahre 2016 bis 2021

2016		2017		2018		2019		2020		2021		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	Ges.
1097	17,3	1043	16,5	1076	17,0	1133	17,9	955	15,1	1026	16,2	6330

3.3.2 Altersstandardisierte Inzidenz

Die Altersstandardisierte Inzidenz der Stuttgarter Brustzentren betrug vor der Pandemie im Jahr 2016 112,4 und fiel in den folgenden Jahren ab, vgl. Abbildung

4. Sie sank im Pandemiejahr 2020 weiter auf 97,8 und stieg im Jahr 2021 über das vorpandemische Niveau auf 108,2.

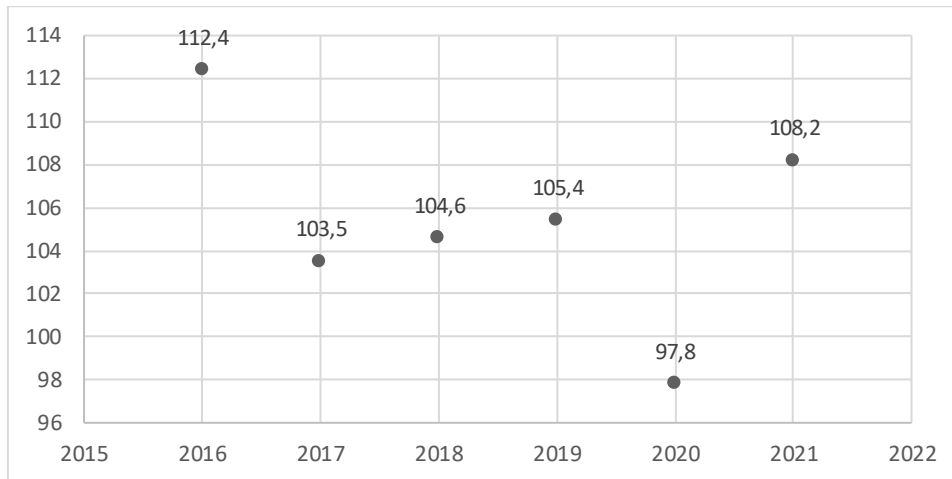


Abbildung 4: Altersstandardisierte Inzidenz (Fälle /100.000 Einwohner) der Mammakarzinome an den Stuttgarter Brustzentren (berechnet von Mathematiker L. Streibl, OSP, Stuttgart)

Für die Berechnung der altersgruppenspezifischen Inzidenz wurden die Patienten der Brustzentren nach Jahren und Altersgruppen aufgeteilt. Im Vergleich zu den Jahren 2016-19 fällt im Jahr 2020 der flachere Anstieg der Fallzahlen mit den Lebensjahren auf sowie die deutlich geringere Inzidenz in der Altersgruppe 70 bis 90 Jahre. Der Inzidenzverlauf im Jahr 2021 entspricht dem der vorpandemischen Jahre.

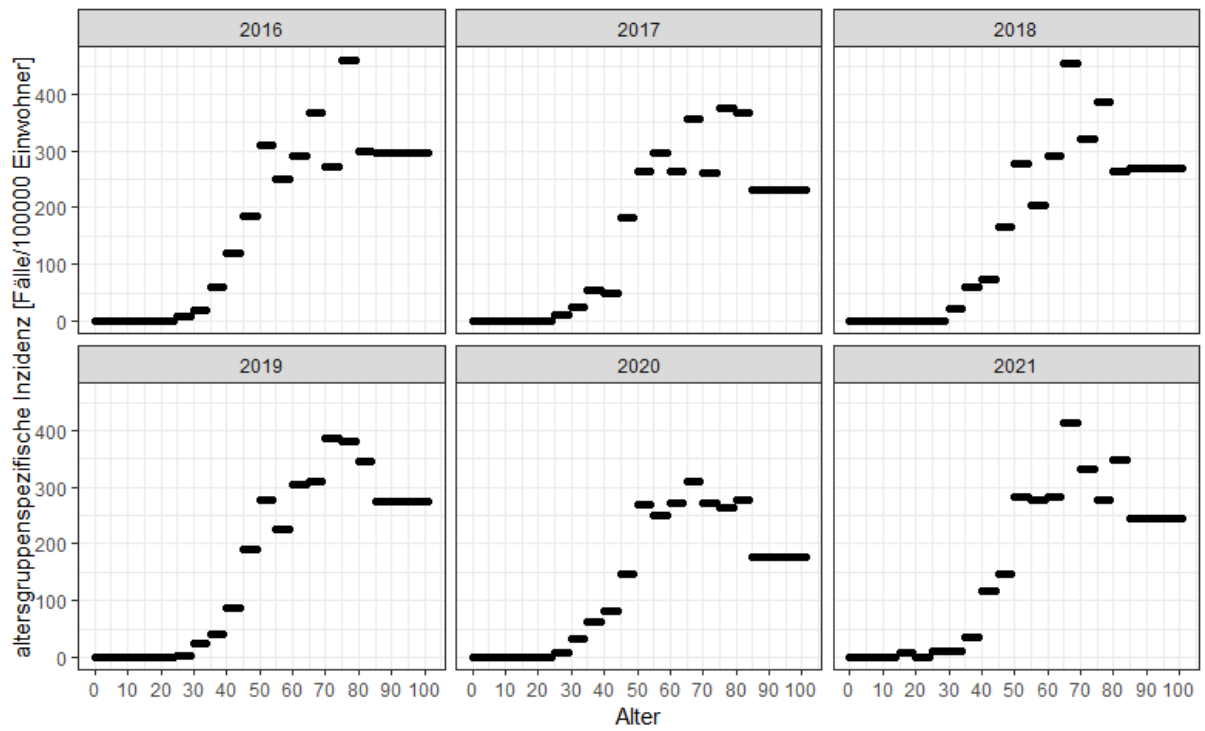


Abbildung 5: Altersgruppenspezifische Inzidenz (berechnet von Mathematiker L. Streibl, OSP, Stuttgart)

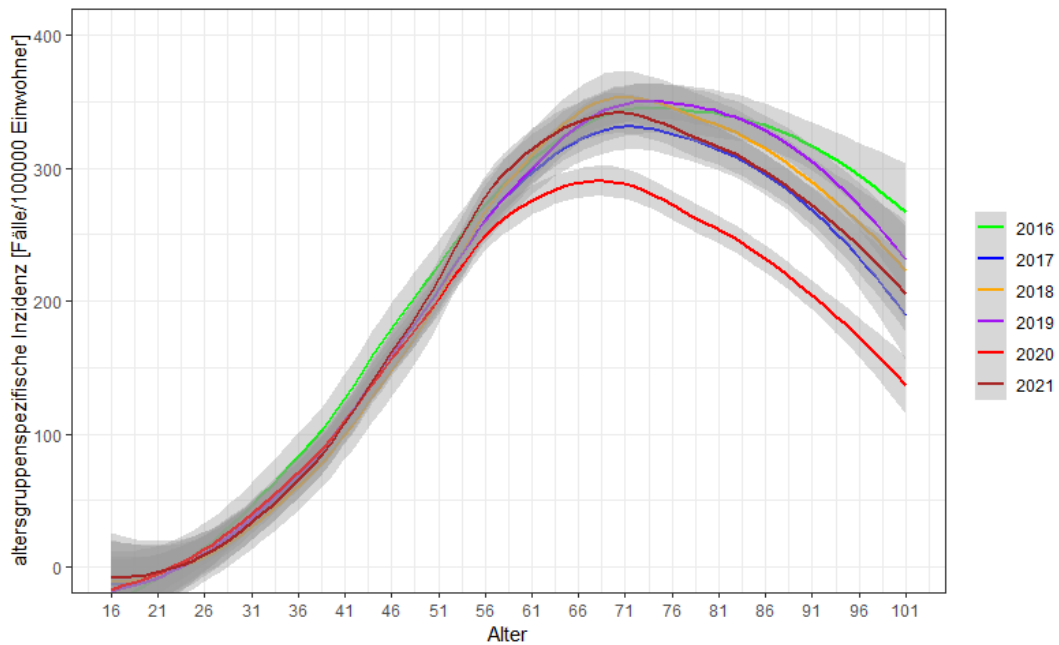


Abbildung 6: Altersgruppenspezifische Inzidenz, geglättete Kurven (L. Streibl, OSP Stuttgart)

3.3.3 Mammakarzinombehandlungen im pandemischen vs. präpandemischen Zeitraum

Tabelle 18 stellt die Mammakarzinombehandlungen im pandemischen vs. vorpandemischen Zeitraum im Überblick gegenüber, und zwar in Form der absoluten Fallzahlen, der prozentualen Anteile der jeweiligen Therapie an der jeweiligen Kohorte und der prozentualen Anteile in der Kohorte innerhalb der jeweiligen therapeutischen Maßnahme.

Tabelle 18: Therapeutische Maßnahmen im vorpandemischen vs. pandemischen Zeitraum in absoluten Fallzahlen und prozentualen Anteilen zur Kohorte und zur Indikationsgruppe

	2016-19			2020-21		
	Fallzahl	% an der Kohorte	% bei Therapie-Indikation	Fallzahl	% an der Kohorte	% bei Therapie-Indikation
BET	2859	65,1	72,6	1300	65,6	72,3
BET zu Mast	187	4,3	4,8	87	4,4	4,8
Mastektomie	892	20,5	22,7	410	20,7	22,8
OP gesamt	3938	90,5	100	1797	90,7	100
Chemotherapie neoadjuvant	799	18,4	55,1	378	19,1	61,9
Chemotherapie adjuvant	534	12,3	36,8	197	9,9	32,2
Chemotherapie gesamt	1449	33,3	100	611	30,8	100
Hormontherapie neoadjuvant	21	0,5	0,9	37	1,9	4,7
Hormontherapie adjuvant	2073	47,6	88,5	662	33,4	84,9
Hormontherapie gesamt	2343	53,9	100	780	39,4	100
Radiotherapie adjuvant	2613	60,1	94,7	1035	52,2	95,3
Radiotherapie insgesamt	2759	63,4	100	1086	54,8	100
Gesamtzahl n=6330	4349	100		1981	100	

Bei den operativen Verfahren, die brusterhaltende Therapien (BET), primäre BET mit sekundärer Mastektomie (BET-Mas) und primäre Mastektomien umfassen, ergaben sich im Vergleich der Kohorten nur minimale prozentuale Unterschiede.

Bei der Indikation zur Operation erhielten 72,6 % vor und 72,3 % während der Pandemie eine BET ($p = 0,8$). Eine primäre BET mit sekundärer Mastektomie erhielten je 4,8 % vor und während der Pandemie. Eine primäre Mastektomie erhielten vor der Pandemie 22,7 % und während der Pandemie 22,8 % ($p = 0,9$).

Bei einer Indikation zur Chemotherapie wurden in der Gesamtkohorte 57 % der Patienten neoadjuvant und 35,5 % adjuvant behandelt. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten vor der Pandemie 55,1 % und während der Pandemie 61,9 % ($p = 0,004$). Die adjuvante Chemotherapie sank von 36,8 % vor auf 32,2 % während der Pandemie ($p = 0,04$). Die neoadjuvante Hormontherapie stieg von 0,9 % auf 4,7 % während der Pandemie ($p < 0,001$) und die adjuvante Hormontherapie fiel von 88,5 % vor auf 84,9 % während der Pandemie ($p = 0,01$).

Bei einer Indikation zur Radiotherapie wurde diese in der Pandemie zu 95,3 statt 94,7 % adjuvant appliziert ($p = 0,4$).

Tabelle 19 stellt die Therapien für die einzelnen Jahre nach Fallzahlen und prozentualem Anteil an der Jahreskohorte dar.

Tabelle 19: Therapien nach einzelnen Jahren, n (% des Jahres)

	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
*	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
BET	722	65,8	677	64,7	734	68,2	726	64,1	645	67,5	655	63,8
B-M	49	4,5	46	4,4	36	3,3	56	4,9	41	4,3	46	4,5
Mast	228	20,8	220	21,1	214	19,9	230	20,3	186	19,5	224	21,8
OP	999	91,1	943	90,4	984	91,4	1012	89,3	872	91,3	925	90,5
NAC	224	20,4	190	18,2	194	18,0	191	16,9	176	18,4	202	19,7
aCH	167	15,2	133	12,8	122	11,3	112	9,9	108	11,3	89	8,6
NAE	1	0,1	3	0,3	7	0,7	10	0,9	8	0,8	29	2,8
aHO	581	53,0	544	52,2	479	44,5	469	41,4	311	32,6	351	34,1
aRT	676	61,6	618	59,2	653	60,7	666	58,8	518	54,2	517	50,4
Ges	1097	17,3	1043	16,5	1076	17,0	1133	17,9	955	15,1	1026	16,2

*BET, B-M: BET zu Mastektomie, Mas: Mastektomie, OP: hier OP-Gesamtzahl, NAC: neoadjuvante Chemotherapie, aCH: adjuvante Chemotherapie, NAE: neoadjuvante endokrine Therapie, aHO: adjuvante Hormontherapie, aRT: adjuvante Radiotherapie, Ges: Gesamtfallzahl

Die Therapien wurden entsprechend der relativen Häufigkeit ihrer Anwendung nach einzelnen Jahren aufgeteilt. Im Vergleich zum letzten vorpandemischen

Jahr 2019 stieg im ersten Pandemiejahr 2020 der Anteil der BET von 64,1 auf 67,5 % ($p = 0,1$), während der Anteil der Mastektomien von 25,2 % auf 23,8 % sank ($p = 0,8$). Die neoadjuvante Chemotherapie stieg von 16,9 % auf 18,4 % ($p = 0,3$). Der Anteil adjuvanter Chemotherapien war im Jahr 2019 mit 9,9 % deutlich niedriger als in den Jahren zuvor mit 11,3-15,2 % und stieg im Jahr 2020 wieder auf 11,3 % ($p = 0,3$). Die neoadjuvante Hormontherapie zeigte 2020 zu 2019 mit jeweils 0,8 % keine Veränderung, während die adjuvante Hormontherapie von 41,4 % auf 32,6 % sank ($p < 0,001$). Die adjuvante Radiotherapie fiel von 58,8 % auf 54,2 % ($p = 0,04$).

3.4 Gibt es systematische Unterschiede im Erkrankungsstadium bei während der Pandemie erkrankten Mammakarzinompatienten zum Erkrankungsstadium der vor der Pandemie erkrankten Patienten?

3.4.1 UICC-Stadien

Abbildung 8 zeigt die prozentualen Anteile der 5 UICC-Stadien jeweils für die beiden Kohorten.

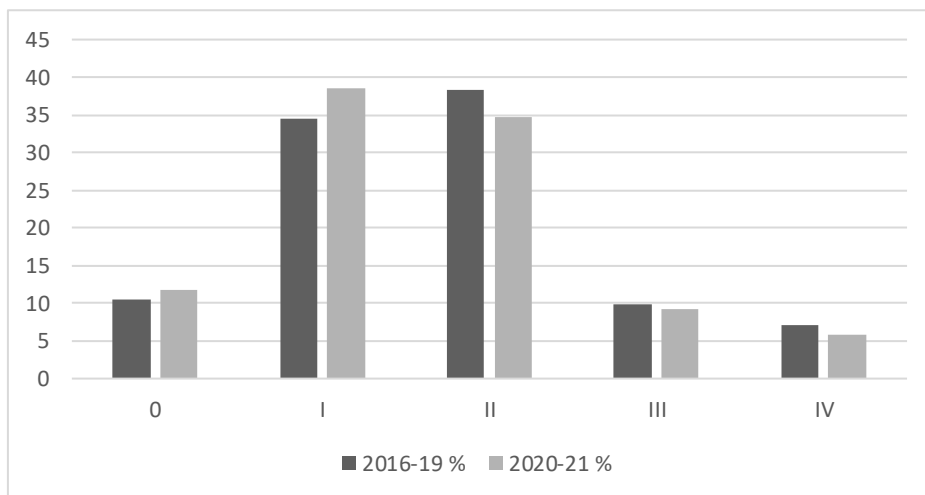


Abbildung 7: UICC-Stadien 0-IV in Prozent in den Kohorten 2016-19 und 2020-21

Während sich im Vergleich der pandemischen mit der vorpandemischen Kohorte keine signifikante Veränderung für das UICC 0-Stadium nachweisen ließ, zeigten die vorliegenden Daten einen signifikanten ($p = 0,001$) Anstieg des UICC I-Stadiums und einen signifikanten Abfall ($p = 0,007$) des UICC II-Stadiums. Die Stadien UICC III und IV fielen in der Pandemie ebenfalls ab, von 9,8 auf 9,2 % und 7,0 auf 5,8 %, vgl. Tabelle 20.

Tabelle 20: UICC-Stadien 0- IV nach vorpandemischer und pandemischer Phase in Fallzahlen und prozentuaalem Anteil an der Kohorte mit Signifikanzwert der Differenz zwischen den Beobachtungszeiträumen

UICC	2016-19			2020-21			p	Gesamtzahl (%von 6330)
	Fallzahl	%	%	Fallzahl	%	%		
0	443	10,2	10,5	223	11,3	11,7	0,162	666 (10,9)
I	1452	33,4	34,4	737	37,2	38,6	0,001	2189 (34,7)
II	1619	37,2	38,3	663	33,5	34,7	0,007	2282 (37,2)
III	415	9,5	9,8	175	8,8	9,2	0,417	590 (9,6)
IV	295	6,8	7,0	110	5,6	5,8	0,066	405 (6,6)
Gesamt der UICC-kodierten Fälle	4224	97,1	100,0	1908	96,3	100,0		6132 (96,9)
Fehlende Fälle	125	2,9		73	3,7			198
Gesamtkohorte	4349	100,0		1981	100,0			6330

Während sich im Vergleich der pandemischen mit der vorpandemischen Kohorte keine signifikante Veränderung für das UICC 0-Stadium nachweisen ließ, zeigten die vorliegenden Daten einen signifikanten ($p = 0,001$) Anstieg des UICC I-Stadiums und einen signifikanten Abfall ($p = 0,007$) des UICC II-Stadiums. Die Stadien UICC III und IV fielen in der Pandemie ebenfalls ab, von 9,8 auf 9,2 % und 7,0 auf 5,8 %.

Die binär logistische Regression ergab folgende Ergebnisse: Die Chance, während der Pandemie ein UICC 0-Stadium zu diagnostizieren, änderte sich nicht signifikant ($p = 0,162$) OR 1,13. Die OR von 1,2 des UICC I-Stadiums stieg signifikant ($p = 0,001$), während das UICC II-Stadium mit einer OR von 0,86 signifikant ($p = 0,007$) abfiel. Auch für die Stadien III und IV fiel die OR ab, jedoch nicht signifikant, vgl. Tabelle 21. Offensichtlich wurde während der Pandemie das Stadium I häufiger und das Stadium II seltener diagnostiziert.

Tabelle 21: Binär logistische Regression, Chance eines bestimmten UICC-Stadiums während der Pandemie, adjustiert nach dem Alter

UICC	OR (95%KI)	P
0	1,130	0,162
I	1,202	0,001
II	0,857	0,007
III	0,927	0,422
IV	0,815	0,076

Um eine eventuell vorliegende altersabhängige Veränderung in der pandemischen zur vorpandemischen Phase zu überprüfen, erfolgte eine Unterteilung der UICC-Stadien nach den oben eingeführten Altersgruppen. Abbildung 9 zeigt einen prozentualen Anstieg des UICC I- Stadiums während der Pandemie in allen Altersgruppen, während die fortgeschritteneren Stadien besonders in den Altersgruppen unter 50 Jahren und über 69 Jahren abfielen.

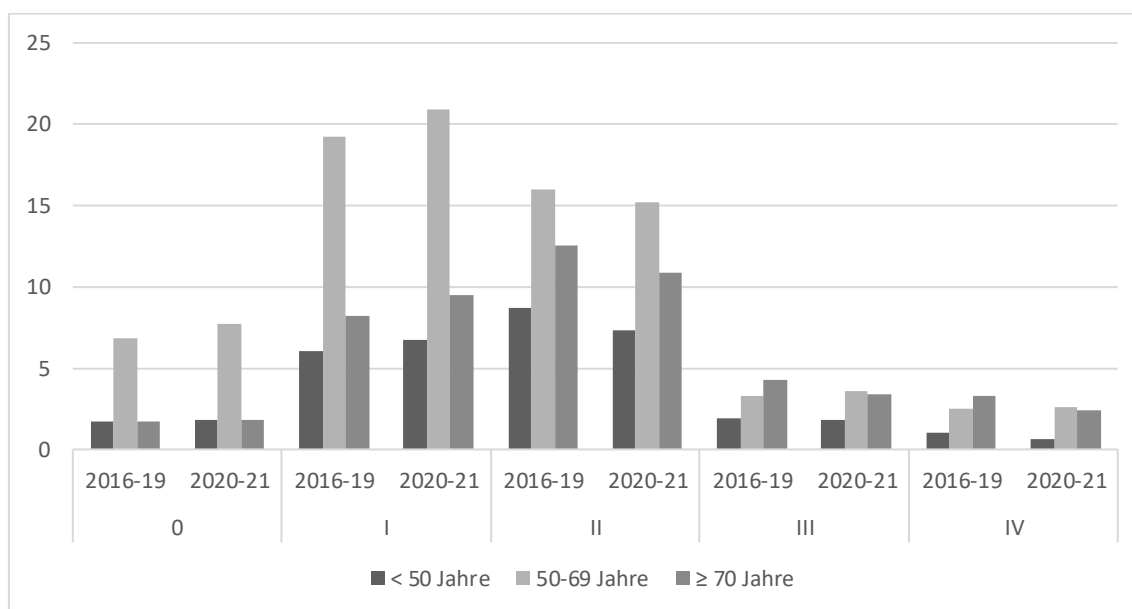


Abbildung 8: UICC-Stadien nach Altersgruppen und Kohorten in Prozent

Tabelle 22 stellt die Fallzahlen und den prozentualen Anteil in der Kohorte für die einzelnen Altersgruppen und UICC-Stadien dar. Ausschließlich im UICC I- Stadium ergab sich ein fast signifikanter ($p = 0,053$) Anstieg in der Altersgruppe unter 50 Jahre von 6,0 % auf 6,7 % und ein signifikanter ($p = 0,003$) Anstieg von 8,2 % auf 9,5 % in der Altersgruppe über 69 Jahre während der Pandemie. Alle

anderen Untergruppen zeigten keine signifikanten Veränderungen vom vorpandemischen zum pandemischen Zeitraum.

Tabelle 22: UICC-Stadien der pandemischen vs. vorpandemischen Phase, aufgeschlüsselt nach drei Altersgruppen, prozentuale Veränderungen und Signifikanzwerte nach dem X²-Test

	Altersgruppen	2016-19 n (% der Kohorte)	2020-21 n (% der Kohorte)	Pandemie %	P (der grupp Fälle)
0	< 50 Jahre	74 (1,7)	35 (1,8)		0,616
	50-69 Jahre	296 (6,8)	153 (7,7)	↑ 0,9	0,393
	≥ 70 Jahre	73 (1,7)	35 (1,8)		0,544
		443 (10,0)	233 (11,8)		
I	< 50 Jahre	262 (6,0)	133 (6,7)	↑ 0,7	0,053
	50-69 Jahre	835 (19,2)	415 (20,9)	↑ 1,7	0,396
	≥ 70 Jahre	355 (8,2)	189 (9,5)	↑ 1,3	0,003
		1452 (33,4)	737 (37,2)		
II	< 50 Jahre	377 (8,7)	146 (7,3)	↓ 1,4	0,165
	50-69 Jahre	698 (16,0)	302 (15,2)	↓ 0,8	0,079
	≥ 70 Jahre	544 (12,5)	215 (10,9)	↓ 1,6	0,243
		1619(37,2)	663 (33,5)		
III	< 50 Jahre	85 (1,9)	35 (1,8)	0,1	0,832
	50-69 Jahre	142 (3,3)	72 (3,6)	↑ 0,3	0,671
	≥ 70 Jahre	188 (4,3)	68 (3,4)	↓0,9	0,220
		415 (9,5)	175 (8,8)		
IV	< 50 Jahre	44 (1,0)	12 (0,6)	↓ 0,4	0,151
	50-69 Jahre	107 (2,5)	51 (2,6)		0,988
	≥ 70 Jahre	144 (3,3)	47 (2,4)	↓ 0,9	0,097
		295 (6,8)	110 (5,6)		
Gesamt n(% von 6330)					
	< 50 Jahre			1203 (19,0)	
	50-69 Jahre			3071 ((48,5)	
	≥ 70 Jahre			1858 (29,4)	

Die Chance, in der Pandemie ein bestimmtes Stadium bei den jeweiligen Altersgruppen zu diagnostizieren, wurde mit der binär logistischen Regression

analysiert. Wie die Tabelle 23 zeigt, wurden in den Altersgruppen unter 50 und über 69 Jahre in der Pandemie häufiger UICC 0- und I-Stadien diagnostiziert, während die UICC II- IV-Stadien seltener auftraten. In der Altersgruppe 50-69 Jahre zeigte sich der Trend zu niedrigeren Stadien nicht. Hier wurde das UICC II-Stadium seltener diagnostiziert, während in den anderen UICC-Stadien kaum ein Unterschied zwischen den Kohorten auftrat.

Tabelle 23: Chance auf ein bestimmtes UICC-Stadium während der Pandemie nach Altersgruppen unterteilt

UICC	< 50 Jahre		50-69 Jahre		> 69 Jahre	
	OR (95%KI)	p	OR (95%KI)	p	OR (95%KI)	P
0	1,114	0,616	1,097	0,393	1,137	0,545
I	1,291	0,053	1,063	0,396	1,384	0,003
II	0,838	0,165	0,864	0,079	0,886	0,243
III	0,956	0,832	1,066	0,671	0,831	0,221
IV	0,624	0,155	0,997	0,988	0,747	0,098

Unter Anwendung der ordinalen Regression zeigte sich mit einer OR 0,83 und einem 95 % KI von 0,75-0,92 bei $p < 0,001$, dass im Pandemiezeitraum signifikant niedrigere UICC- Stadien diagnostiziert wurden, vgl. Tabelle 24.

Tabelle 24: Ordinale Regression der UICC-Stadien 0-IV

		Schätzer	Standard- fehler	Wald	df	Sig	95 % Konfidenz- intervall	
							Unter- grenze	Ober- grenze
Schwelle	0	-2,166	0,044	2383,350	1	0,000	-2,253	-2,080
	1	-,196	0,030	42,590	1	<0,001	-,255	-,137
	2	1,586	0,038	1774,437	1	0,000	1,512	1,660
	3	2,594	0,053	2357,389	1	0,000	2,489	2,699
Lage	2020-21	-,187	0,050	13,760	1	0,000	-,286	-,088
	2016-19	0			0			

Abbildung 9 zeigt die Anteile der UICC- Stadien 0-IV für sämtliche Jahre des Beobachtungszeitraums. Im Jahr 2020 stieg der Anteil des UICC I-Stadiums, während der des UICC II-Stadiums abfiel. Das UICC III-Stadium wies kaum

Veränderungen auf, während das metastasierte Stadium IV im Vergleich zu 2018 und 2019 abfiel.

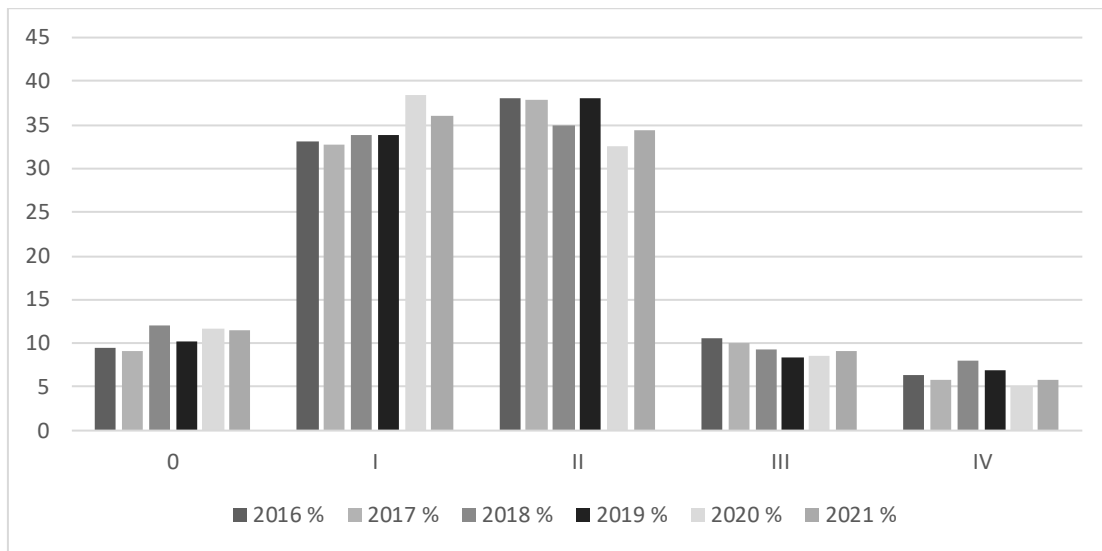


Abbildung 9: Prozentuale Anteile der UICC- Stadien 0-IV in den Jahren 2016-2021

3.4.2 Definitive Tumorstadien

Da in den UICC-Stadien die Tumorgröße nicht im Einzelnen abgebildet wird, wurden die Tumorgrößen nach der Einteilung in Kapitel 1.1.2. analysiert, vgl. Abbildung 10 und Tabelle 25.

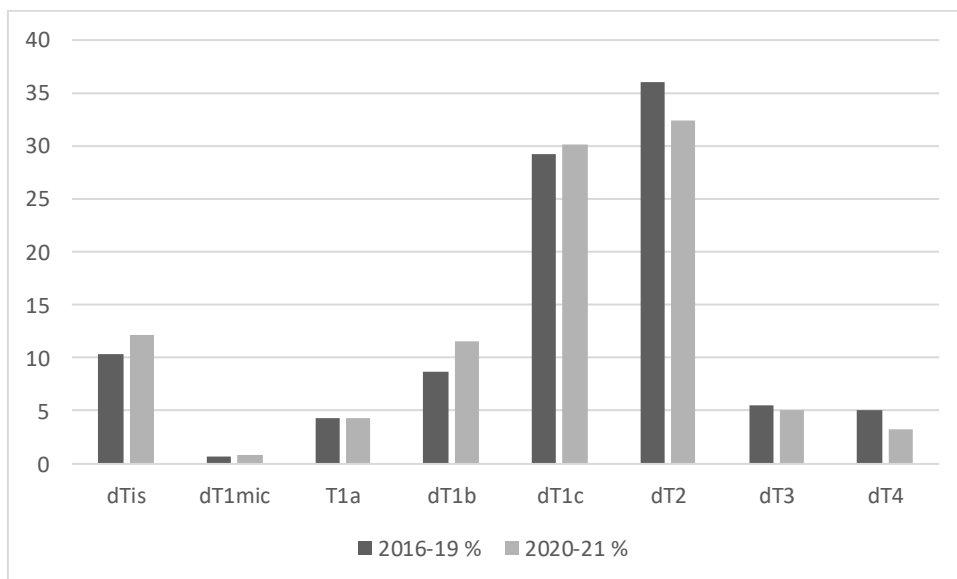


Abbildung 10: Anteil der Stadien dTis bis dT4 in Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21
 In der Gesamtkohorte betrug der Anteil des nichtinvasiven Stadiums 10,9 %, der T1-Tumore 41,9 %, der T2-Tumore 34,9 %, der T3-Tumore 5,5 % und der T4-Tumore 4,5 %. In der Pandemie stiegen die dT1b-Stadien mit einer Größe von

0,5 -1 cm 11,6 % bei zuvor 8,7 % signifikant ($p < 0,001$) an. Die Anteile der größeren Tumore T2 bis T4 fielen in absoluten Zahlen signifikant ab, und zwar sowohl bei Tumoren bis 5 cm ($p = 0,031$) mit 32,4 % statt 36 % als auch bei den T4-Tumoren ($p = 0,009$) mit einem Abfall von 5 % auf 3,3 %.

Tabelle 25: Häufigkeiten der dT-Stadien (dTis bis dT4) im Vergleich des vorpandemischen und pandemischen Zeitraums, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X²- Tests

	2016-19			2020-21			P
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	
dTis	434	10,0	10,3	218	11,0	12,1	0,042
dT1mic	31	,7	,7	17	,9	,9	
T1a	179	4,1	4,3	78	3,9	4,3	0,090
dT1b	367	8,4	8,7	209	10,6	11,6	<0,001
dT1c	1229	28,3	29,3	541	27,3	30,1	0,236
dT2	1511	34,7	36,0	583	29,4	32,4	0,031
dT3	236	5,4	5,6	91	4,6	5,1	0,490
dT4	208	4,8	5,0	60	3,0	3,3	0,009
Gesamt	4195	96,5	100,0	1797	90,7	100,0	
fehlend	154	3,5		184	9,3		
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		

3.4.3 Nodalstatus

Untersucht wurde der Nodalstatus der im Pandemiezeitraum erkrankten Patienten im Vergleich mit dem des vorpandemischen Vergleichszeitraums. Vorpandemisch zeigte 68 % keinen regionären Lymphknotenbefall (dN0), zu 23,6 % einen frühen Lymphknotenbefall und die fortgeschrittenen Stadien dN3 und dN4 hatten jeweils einen Anteil von 4,8 % und 3,5 %. Während der Pandemiejahre 2020 und 2021 stiegen die axillafreien Stadien signifikant an und alle Stadien mit Lymphknotenmetastasen fielen anteilmäßig ab, vgl. Tabelle 26.

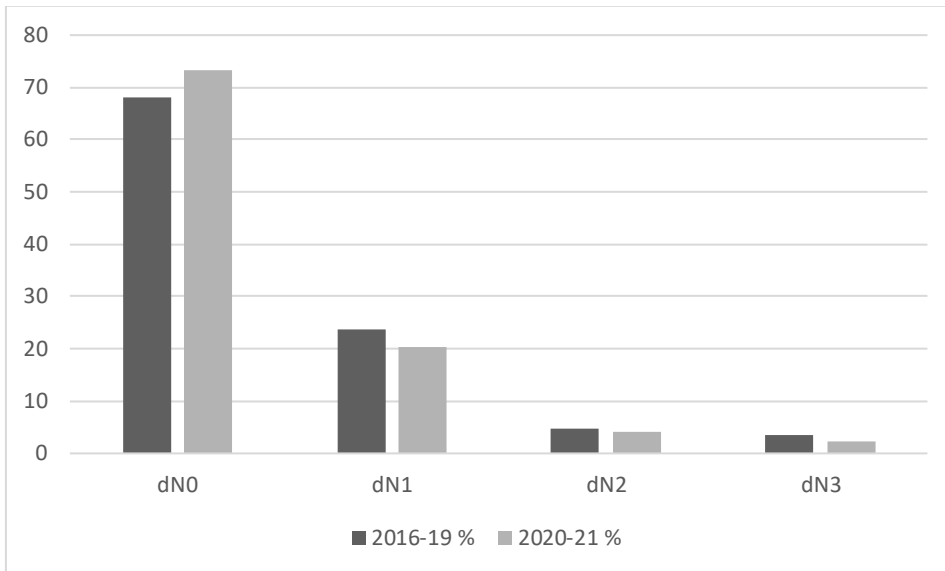


Abbildung 11: Anteile der Stadien dN0 bis dN3 in Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21

Tabelle 26: Nodalstatus dN0 bis dN3 im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum; Fallzahlen, absolute und relative Anteile in Prozent und Signifikanz des X²- Tests

	2016-19			2020-2021			2016-2021			p
	n	Relative %	Absolute %	n	Relative %	Absolute %	Gesamt	Relative %	Absolute %	
dN0	2857	65,7	68,0	1329	67,1	73,2	4186	66,1	69,6	<0,00
dN1	992	22,8	23,6	370	18,7	20,4	1362	21,5	22,6	0,005
dN2	201	4,6	4,8	73	3,7	4,0	274	4,3	4,6	0,176
dN3	149	3,4	3,5	44	2,2	2,4	193	3,0	3,2	0,014
Anzahl	4199	96,6	100	1816	91,7	100	6015	95,0	100	
fehlend	150	3,4		165	8,3		315	5,0		
Anzahl	4349	100		1981	100		6330	100		

3.4.4 Metastasierung (M-Stadium)

Untersucht wurde der M-Status der im Pandemiezeitraum erkrankten PatientEn im Vergleich mit dem des vorpandemischen Vergleichszeitraums. Der Vergleich des pandemischen mit dem vorpandemischen Zeitraum zeigte einen signifikanten Abfall des Anteils bereits metastasierter Erkrankungen von 6,3 % auf 3,8 % ($p < 0,001$) und einen signifikanten Anstieg nicht metastasierter Stadien von 93,7 % auf 96,2 % während der Pandemie, vgl. Tabelle 27.

Tabelle 27: dM0- und dM1-Stadien im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X²- Tests

	2016-19		2020-21		2016-2021		P
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Gesamt	Prozent	
dM0	3969	93,7	1742	96,2	5711	94,4	<0,001
dM1	267	6,3	69	3,8	336	5,6	<0,001
	4236	100	1811		6047	100	
X²-Test -Wert 15,023 df1 p < 0,001							

3.4.5 Hormonrezeptor und HER2

Untersucht wurde, ob die Fallzahlen der hormonrezeptorpositiven und -negativen sowie der HER2 positiven und negativen Mammakarzinome vor und während der Pandemie Unterschiede aufwiesen.

Tabelle 28: Hormonrezeptoren in positiver oder negativer Ausprägung im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X²- Tests

		2016-19		2020-21		2016-2021		P
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Gesamt	Prozent	
HR pos	neg	549	12,6	272	13,7	821	13,0	0,77
	pos	3800	87,4	1709	86,3	5509	87,0	0,23
Gesamt		4349	100	1981	100	6330	100	

Die Anteile der Estrogenrezeptor positiven und negativen Fälle unterschieden sich in den beiden Kohorten nicht signifikant. Auch die Kombination ER und Progesteronrezeptor positiv oder negativ zeigten keine Veränderung in der Pandemie, vgl. Tabelle 29.

Tabelle 29: Häufigkeiten der Hormonrezeptorausprägungen ER ± und PR± im Vergleich vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, Fallzahlen, absolute und relative Prozent und Signifikanz des X²- Tests

ER±/PR±	2016-19		2020-21		2016-2021		P
	Anzahl	%	Anzahl	%	Gesamt	%	
ER-/PR-	549	12,6	272	13,7	821	13,0	0,23
ER+/PR-	317	7,3	137	6,9	454	7,2	0,59
ER-/PR+	166	3,8	86	4,3	252	4,0	0,67
ER+/PR+	3317	76,3	1486	75,0	4803	75,9	0,86
Gesamt	4349	100	1981	100	6330	100,0	

Bei den HER2-Rezeptoren ergab sich in der Gesamtkohorte eine Verteilung von 73,3 % HER2 negativer Fälle und 26,7 % positiver Fälle.

Tabelle 30: Fallzahl der Her 2 neu-Rezeptoren positiv und negativ in der vorpandemischen und pandemischen Phase im X²- Test.

HER2	2016-19			2020-2021			p
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
positiv	1037	23,8	26,3	494	24,9	27,7	0,674
negativ	2910	66,9	73,3	1288	65,0	72,3	0,254
	3947	90,8	100,0	1782	90,0	100,0	
	4349	100,0		1981	100,0		

Während der Pandemie unterschied sich der Anteil der HER2-Fälle nicht signifikant vom vorpandemischen Zeitraum, vgl. Tabelle.

Tabelle 31 zeigt die Hormonrezeptor (HR)- und HER2 -Ausprägungen in den beiden Vergleichszeiträumen, wobei HR+ / HER- die Fälle mit niedrigem Risiko und HR- / HER- sogenannte „Triple negative“ die Fälle mit hohem Risiko darstellen.

Tabelle 31: Häufigkeiten Hormonrezeptoren in Kombination mit HER2- Status in der vorpandemischen und pandemischen Phase

HR±/HER±	2016-19			2020-21			p
	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente	
HR+/HER-	2574	59,2	65,2	1128	56,9	63,3	0,838
HR+/HER+	845	19,4	21,4	383	19,3	21,5	0,943
HR-/HER+	192	4,4	4,9	111	5,6	6,21	0,041
HR-/HER-	336	7,7	8,5	160	8,1	9,0	0,565
Gesamt	3947	90,8	100	1782	90,0	100	
Fehlend	402	9,2		199	10,0		
Gesamtkohorte	4349	100		1981	100		

Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen bei den low risk-Fällen mit einem Abfall von knapp 2 % und keine wesentliche Veränderung der Triple negativen Fälle. Die HR-/HER+-Fälle wurden in der Pandemie signifikant häufiger diagnostiziert.

3.4.6 Grading

In der Gesamtkohorte wiesen 12,1 % der Patienten einen Tumor mit hoher Differenzierung (G1) auf, 59,1 % der Tumore waren durch eine mittlere (G2) und 28,8 % durch eine schlechte Differenzierung (G3) charakterisiert.

Tabelle 32: Grading G1-3 in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent sowie der Signifikanz des X²-Tests.

	2016-19			2020-21			P
	n	Rel.%	Abs.%	n	Rel.%	Abs.%	
G1	496	11,4	11,7	244	12,3	13,0	0,301
G2	2508	57,7	59,4	1099	55,5	58,5	0,103
G3	1221	28,1	28,9	536	27,1	28,5	0,399
Gesamt	4225	97,1	100	1879	94,9	100,0	
fehlend	124	2,9		102	5,1		
Gesamtkohorte	4349	100,0		1981	100,0		

In der Verteilung der Tumordifferenzierung waren in der Pandemie keine signifikanten Unterschiede zum vorpandemischen Vergleichszeitraum nachweisbar.

3.4.7 Proliferationsindex Ki 67

Überprüft wurde der „Proliferationsindex“ Ki 67 der im Pandemiezeitraum erkrankten Patienten im Vergleich mit dem des vorpandemischen Vergleichszeitraums. Alle drei Gruppen veränderten sich im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume signifikant, vgl. Tabelle 33. Die Gruppe mit einem niedrigen Proliferationsindex $\leq 5\%$ und die Gruppe mit einem hohen Proliferationsindex $\geq 30\%$ stiegen von 9,7 % auf 15,9 % bzw. von 29,8 % auf 33,2 %. Die mittlere Gruppe fiel von 60,5 % auf 50,9 %.

Tabelle 33: Ki 67 in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent sowie der Signifikanz des X²-Tests.

	2016-19			2020-21			p
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
0-5%	380	8,7	9,7	288	14,5	15,9	<0,001
6-29%	2372	54,5	60,5	922	46,5	50,9	<0,001
30-100%	1166	26,8	29,8	601	30,3	33,2	0,001
Gesamt	3918	90,1	100,0	1811	91,4	100,0	
System	431	9,9		170	8,6		
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		

3.4.8 Histologie

In der Gesamtkohorte wurde zu 98,1 % (n = 6210) der histologische Befund angegeben. In 72,5 % (n = 4588) ergab sich ein invasiv duktaler Typ und in 12,9 % (n = 799) ein invasiv lobulärer, vgl. Tabelle 34. Die Tumorphistologie unterschied sich in der vorpandemischen Kohorte nicht von der der pandemischen Kohorte.

Tabelle 34: Tumorhistologie in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent

	2016-19			2020-21			Gesamt
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
invasiv duktal	3140	72,2	73,6	1448	73,1	74,5	4588
invasiv lobulär	560	12,9	13,1	239	12,1	12,3	799
DCIS	415	9,5	9,7	200	10,1	10,3	615
LCIS	8	,2	,2	3	,2	,2	11
muzinös	69	1,6	1,6	24	1,2	1,2	93
medullär	50	1,1	1,2	20	1,0	1,0	70
inflammatorisch	11	,3	,3	2	,1	,1	13
M.Paget	3	,1	,1	4	,2	,2	7
metaplastisch	11	,3	,3	3	,2	,2	14
Gesamt	4267	98,1	100,0	1943	98,1	100,0	6210
fehlend	82	1,9		38	1,9		
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		6330

3.4.9 Anlass der Diagnostik

In der Gesamtkohorte war bei 51,4 % (n = 3256) der Patienten der „Anlass der Diagnose“ dokumentiert. Zur Diagnose Brustkrebs führte hauptsächlich das Mammographiescreening mit 1113 (17,6 %) der Fälle, gefolgt von der Tumorsymptomatik mit 429 (6,8 %) und der Eigenuntersuchung mit 348 (5,5 %) der Fälle, vgl. Kapitel 3.1.6.

Tabelle 35: Anlass der Diagnose Brustkrebs in der vorpandemischen und pandemischen Phase in Fallzahlen absoluten und relativen Prozent

	2016-19			2020-21			Ges.
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
Spezifische Screeningmaßnahme	771	17,7	43,2	342	17,3	23,2	1113
Eigenuntersuchung	81	1,9	4,5	267	13,5	18,2	348
Gesetzliche Früherkennung	19	,4	1,1	54	2,7	3,7	73
Nicht gesetzliche Vorsorge	6	,1	,3	120	6,1	8,2	126
Nachsorge	10	,2	,6	53	2,7	3,6	63
Tumorsymptomatik	272	6,3	15,2	157	7,9	10,7	429
Anamnese	20	,5	1,1	17	,9	1,2	37
Zufallsbefund	10	,2	,6	66	3,3	4,5	
Sonstiger Anlass	507	11,7	28,4	269	13,6	18,3	776
Unbekannt	89	2,0	5,0	126	6,4	8,6	215
Gesamt	1785	41,0	100,0	1471	74,3	100,0	3256
Fehlend	2564	59,0		510	25,7		3074
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		6330

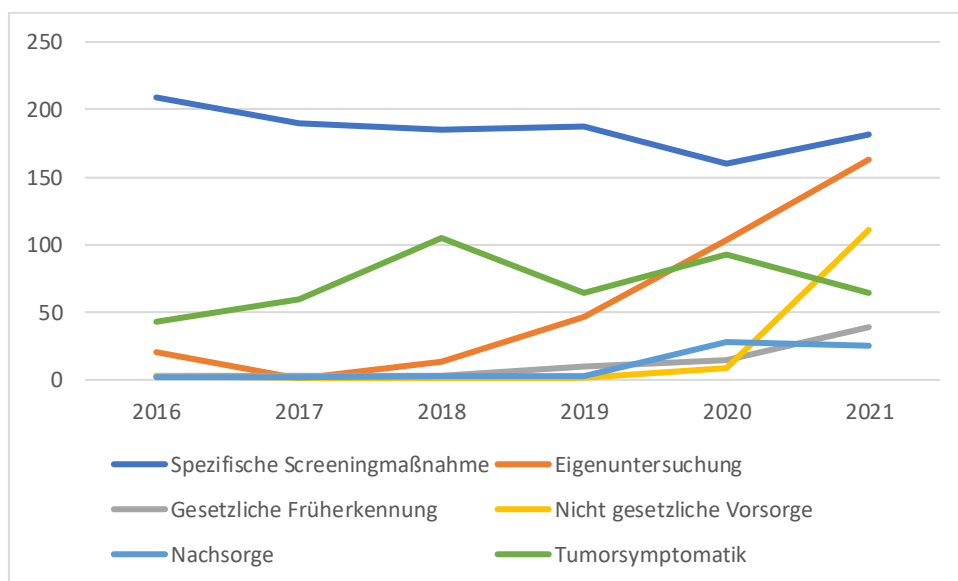


Abbildung 12: Anlass der diagnostischen Maßnahmen /Untersuchungen von 2016-2021

Der „Anlass der diagnostischen Maßnahmen /Untersuchungen“, die zur Diagnose Mammakarzinom geführt hatte, wurde in den vorpandemischen Jahren in 41 % der Fälle und in den beiden Pandemie Jahren in 74,3 % der Fälle dokumentiert. Insofern können die Zahlen nur eingeschränkt verwertet werden. Der Anteil an der Erkennungsrate durch das Mammographiescreening blieb fast unverändert. Die Zahlen der einzelnen Jahre ergaben allerdings ein anderes Bild, vgl. Tabelle 36. In den Jahren vor der Pandemie wurden 185 bis 209 Fälle mittels Mammographiescreenings erkannt, im Jahr 2020 160 Fälle.

Tabelle 36: Anlass der diagnostischen Maßnahme/Untersuchungen in den Jahren 2016 bis 2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Gesamt
Spezifische Screeningmaßnahme	209	190	185	187	160	182	1113
Eigenuntersuchung	20	1	14	46	104	163	348
Gesetzliche Früherkennung	3	3	3	10	15	39	73
Nicht gesetzliche Vorsorge	3	2	0	1	9	111	126
Nachsorge	2	2	3	3	28	25	63
Tumorsymptomatik	43	60	105	64	93	64	429
Anamnese	4	1	4	11	16	1	37
Zufallsbefund	2	2	2	4	32	34	76
Sonstiger Anlass	141	138	105	123	141	128	776
Unbekannt	64	11	8	6	28	98	215
Gesamt	491	410	429	455	626	845	3256
Relative %	15,1%	12,6%	13,2%	14,0%	19,2%	26,0%	100%

3.5 Gibt es pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren?

Um eventuelle pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren zu überprüfen, wurden die brusterhaltenden Operationen (BET), die primäre BET mit sekundärer Mastektomie (BET-MAS) und die Mastektomie (MAS) im vorpandemischen und pandemischen Zeitraum in den Brustzentren Stuttgarts verglichen. Die relativen Operationshäufigkeiten der verschiedenen Operationen ergaben keine prozentuale Veränderung in der Pandemie, vgl. Tabelle 37. Im vorpandemischen Zeitraum wurden 90,5 und im pandemischen

Beobachtungszeitraum wurden 90,7 % der Patienten operiert, davon wurden vor der Pandemie 65,7 % brusterhaltend operiert, in der Pandemie 65,6 %. Eine Mastektomie erhielten 20,5 % der Patienten vor und 20,7 % der Patienten während der Pandemie. Eine primär brusterhaltende Operation mit sekundärer Mastektomie wurde bei 4,3 bzw. 4,4 % der Patienten durchgeführt.

Tabelle 37: Häufigkeiten von BET, BET zu Mast und Mastektomie vor und während der Pandemie in Fallzahlen, relativen und absoluten Prozent

	2016-19			2020-21			
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
BET	2859	65,7	72,6	1300	65,6	72,3	4159
BET-MAS	187	4,3	4,7	87	4,4	4,8	274
MAS	892	20,5	22,7	410	20,7	22,8	1302
Gesamt	3938	90,5	100,0	1797	90,7	100,0	5735
fehlend	411	9,5		184	9,3		595
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		6330

3.5.1 Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter Berücksichtigung des UICC-Stadiums

Die nach UICC 0-IV kategorisierten Fälle wurden für das jeweilige Operationsverfahren in den beiden Kohorten gegenübergestellt. Während der Pandemie war im UICC 0-Stadium keine Veränderung in der Auswahl der operativen Verfahren nachweisbar. Im UICC I- Stadium stieg der Anteil an primären Mastektomien von 12,3 auf 13,6 %. Im UICC II- Stadium sank der Anteil der BET von 72,5 auf 67,8 % und der Anteil der Mastektomien erhöhte sich von 23 auf 27 %. Im UICC III-Stadium war es umgekehrt, der Anteil der BET stieg von 37,6 auf 44,3 % und die Mastektomie sank von 55,6 auf 50,6 %. Im Stadium IV stieg die Mastektomierate wieder an von 65,3 auf 69 %. Die Tabelle 38 zeigt, wie viele Patienten je nach UICC-Stadium in welcher Weise operiert wurden.

Tabelle 38: Operationen im pandemischen und vorpandemischen Zeitraum, aufgefächert nach UICC 0-IV-Stadien; absolute Fallzahlen, relative und absolute Anteile in Prozent

UICC		2016-19			2020-21			P
		Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
0	BET	337	76,1	78,0	172	77,1	77,8	0,96
	BET-MAS	35	7,9	8,1	20	9,0	9,0	0,68
	MAS	60	13,5	13,9	29	13,0	13,1	0,79
	Gesamt	432	97,5	100,0	221	99,1	100,0	
	Fehlend	11	2,5		2	,9		
	Gesamt	443	100,0		223	100,0		
I	BET	1189	81,9	84,0	586	79,5	82,8	0,19
	BET-MAS	52	3,6	3,7	26	3,5	3,7	0,95
	MAS	174	12,0	12,3	96	13,0	13,6	0,49
	Gesamt	1415	97,5	100,0	708	96,1	100,0	
	Fehlend	37	2,5		29	3,9		
	Gesamt	1452	100,0		737	100,0		
II	BET	1111	68,6	72,5	426	64,3	67,8	0,046
	BET-MAS	68	4,2	4,4	32	4,8	5,1	0,52
	MAS	353	21,8	23,0	170	25,6	27,1	0,053
	Gesamt	1532	94,6	100,0	628	94,7	100,0	
	Fehlend	87	5,4		35	5,3		
	Gesamt	1619	100,0		663	100,0		
III	BET	142	34,2	37,6	70	40,0	44,3	0,15
	BET-MAS	26	6,3	6,9	8	4,6	5,1	0,40
	MAS	210	50,6	55,6	80	45,7	50,6	0,30
	Gesamt	378	91,1	100,0	158	90,3	100,0	
	Fehlend	37	8,9		17	9,7		
	Gesamt	415	100,0		175	100,0		
IV	BET	39	13,2	32,2	9	8,2	11,0	<0,001
	BET-MAS	3	1,0	2,5	20	18,2	24,7	
	MAS	79	26,8	65,3	29	26,4	35,8	<0,001
	Gesamt	121	41,0	100,0	81	73,6	100,0	
	Fehlend	174	59,0		110	100,0		
	Gesamt	295	100,0					

3.5.2 Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter Berücksichtigung des Lebensalters

Überprüft wurde, ob sich die Art der gewählten Operationen, d.h. brusterhaltende Therapie (BET), primäre BET mit sekundärer Mastektomie (BET-MAS) und primäre Mastektomie in den beiden Kohorten in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten unterschied, vgl. Tabelle 39. Die Fallzahlen der hier zugrunde gelegten Brustzentren ergaben kaum Veränderungen in der Art der Operationen in Abhängigkeit von den Altersgruppen. In der Pandemie stieg die Rate der primären Mastektomien bei den unter 50-Jährigen geringfügig von 27,3 auf 28,9 % an. Bei der Altersgruppe 50-69 Jahre ergab sich kaum eine Steigerung von 14, auf 15,5 % und bei den über 69-Jährigen blieb der Prozentsatz mit 32,6 und 32,8 % fast unverändert.

Tabelle 39: Häufigkeit der Operationen in Abhängigkeit von der Altersgruppe für die vorpandemische und pandemische Kohorte; Fallzahlen, absoluten und relativen Prozent, Signifikanz

Alter	OP	2016-19			2020-21			P
		Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
< 50	BET	512	59,3	65,2	223	59,3	63,9	0,67
	BET-MAS	59	6,8	7,5	25	6,6	7,2	0,83
	MAS	214	24,8	27,3	101	26,9	28,9	0,56
	Gesamt	785	91,0	100,0	349	92,8	100,0	
	Fehlend	78	9,0		27	7,2		
	Gesamt	863	100,0		376	100,0		
50-69	BET	1620	75,9	81,3	766	74,4	80,3	0,52
	BET-MAS	76	3,6	3,8	40	3,9	4,2	0,63
	MAS	297	13,9	14,9	148	14,4	15,5	0,67
	Gesamt	1993	93,3	100,0	954	92,7	100,0	
	Fehlend	142	6,7		75	7,3		
	Gesamt	2135	100,0		1029	100,0		
>69	BET	727	53,8	62,7	311	54,0	63,0	0,91
	BET-MAS	52	3,8	4,5	22	3,8	4,5	0,98
	MAS	381	28,2	32,8	161	28,0	32,6	0,92
	Gesamt	1160	85,9	100,0	494	85,8	100,0	
	Fehlend	191	14,1		82	14,2		
	Gesamt	1351	100,0		576	100,0		

3.5.3 Auswahl der operativen Verfahren im Kohortenvergleich unter gleichzeitiger Berücksichtigung der UICC-Stadien und des Lebensalters

Um ein genaueres Bild möglicher Veränderungen bei den Operationsindikationen während der Pandemie zu erhalten, wurde weiter differenziert. Dazu wurden die gewählten Operationsverfahren (BET, BET-MAS, MAS) unter Berücksichtigung sowohl der Altersgruppen (< 50 Jahre, 50 - 69 Jahre und > 69 Jahre) als auch der jeweiligen UICC-Stadien 0 - IV analysiert (vgl. Tabelle 40 und Abbildung 13).

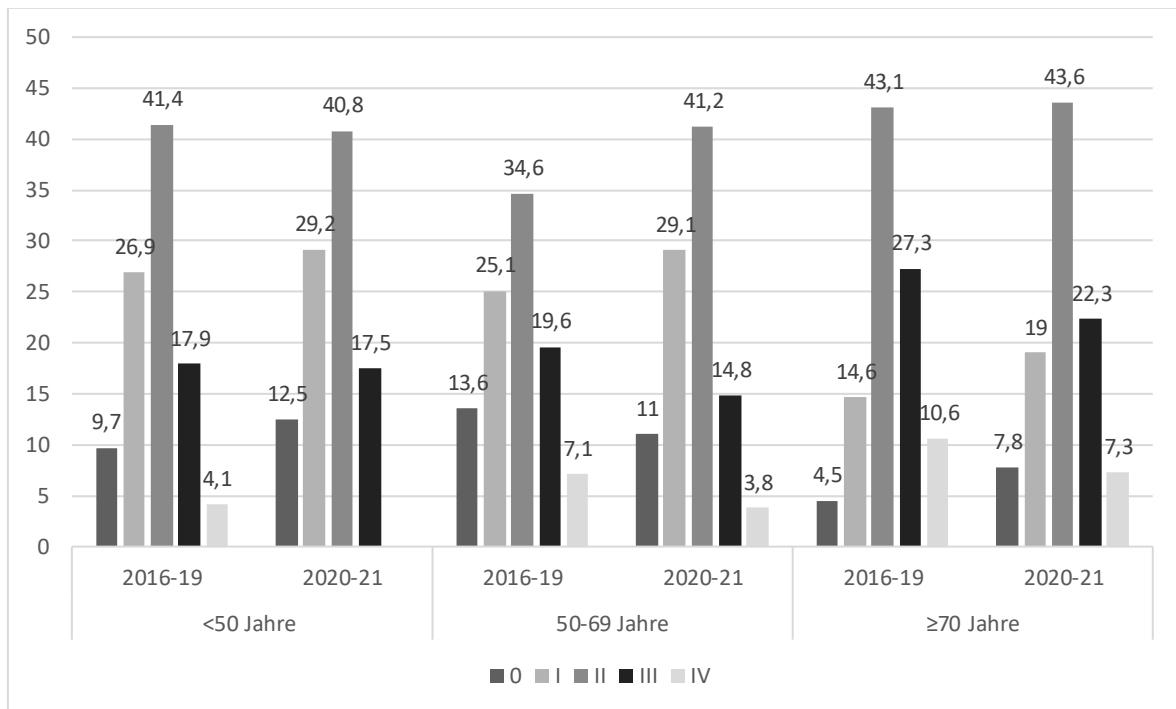


Abbildung 13: Mastektomie (primär und sekundär zusammengefasst) in % nach UICC O -IV in der vorpandemischen und pandemischen Kohorte nach Altersgruppen

Im Stadium UICC 0 wurde in der Pandemie bei den unter 50-Jährigen und über 69-jährigen mehr Mastektomien durchgeführt mit 12,5 % statt 9,7 % und 7,8 % statt 4,5 %. In diesem Stadium sank bei den 50–69-Jährigen die Mastektomie von 13,6 % auf 11%. Im UICC I-Stadium stieg in allen Altersgruppen die Mastektomie an: unter 50 Jahre von 26,5 auf 29,2 %, 50-69 Jahre von 25,1 auf 29,1 % und bei den über 69-Jährigen von 14,6 auf 19 %. Im UICC II-Stadium fiel die Mastektomie bei den unter 50-Jährigen von 41,4 auf 40,8 %, bei den 50–69-Jährigen stieg diese von 34,6 auf 41,2 % und bei den über 60-Jährigen blieb sie fast unverändert mit 43,1 vor zu 43,6 % in der Pandemie. Im UICC III und IV-Stadium fielen die Mastektomieraten in allen drei Altersgruppen ab. Im UICC III-Stadium bei den unter 50-Jährigen von 17,9 auf 17,5 %, bei den 50–69-Jährigen von 19,6 auf 14,8 % und bei den über 69-Jährigen von 27,3 auf 22,3 %. Im UICC IV-Stadium sank die Mastektomie bei den unter 50-Jährigen von 4,1 auf 0 %, bei den 50-69-Jährigen 7,1 auf 3,8 % und bei den über 69-Jährigen von 10,6 auf 7,3 %.

Um ein genaueres Bild möglicher Veränderungen bei den Operationsindikationen während der Pandemie zu erhalten, wurde weiter differenziert. Dazu wurden die

gewählten Operationsverfahren (BET, BET -MAS, MAS) unter Berücksichtigung sowohl der Altersgruppen (jünger als 50 Jahre, 50 - 69 Jahre und > 69 Jahre) als auch der jeweiligen UICC-Stadien 0 - IV analysiert vgl. Tabelle 45. Das UICC 0-Stadium zeigte hier bei den unter 50-Jährigen einen Abfall der BET von 63,4 auf 57,1 %, ebenso bei den über 69-Jährigen von 72,5 auf 58,8 %. Die Mastektomie-rate stieg in der Altersgruppe unter 50 Jahre an von 16,9 auf 22,9 %, während bei der Altersgruppe über 69 Jahre die primäre Mastektomierate fast unverändert blieb, aber die Anzahl der BET- MAS-Eingriffe stark zunahm, von 7,2 auf 20,6 %. In der Altersgruppe 50-69 Jahre stieg dagegen die BET-Rate von 82,9 auf 86,8 % und die Mastektomierate fiel von 11,6 auf 9,2 %. Im UICC I-Stadium zeigten die brusterhaltende Therapie und die primäre Mastektomie nur minimale Veränderungen in allen drei Altersgruppen, außer der Mastektomie in der Altersgruppe über 69 Jahre mit 18,3 % in der Pandemie statt 14,4 %. Das UICC II-Stadium zeigte in allen drei Altersgruppen einen Abfall der brusterhaltenden Therapie und einen Anstieg der primären Mastektomie. Die BET fiel bei den unter 50-Jährigen von 68,9 auf 64,7 %, in der Gruppe 50 bis 69 Jahre deutlich von 81,0 auf 74,5 % und in der Gruppe über 69 Jahre von 63,8 auf 59,6 %. Die Mastektomierate stieg in der ersten Altersgruppe von 24,9 auf 30,2 %, in der Gruppe 50-69 Jahre von 14,9 auf 20,6 % und nur gering in der Gruppe über 69 Jahre von 32,4 auf 34,7 %. Im UICC III-Stadium fiel bei den unter 50-Jährigen die BET von 39,2 auf 36,4 %, in den beiden anderen Altersgruppen stieg sie an: 50-69 Jahre von 45,9 auf 58,9 % und über 69 Jahre von 30,1 auf 33,3 %. Im UICC IV-Stadium waren die Fallzahlen zum Teil zu gering für einen Vergleich. Bei den über 69-Jährigen stieg die Mastektomierate von 69,4 auf 76,5 %.

Tabelle 40: Operationen nach Altersgruppen und UICC-Stadien in der vorpandemischen und pandemischen Kohorte; Fallzahlen, absolute und relative Prozent

	Alter		2016-19			2020-21			p
			Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
UICC 0	<50	BET	45	60,8	63,4	20	57,1	57,1	0,54
		BET-MAS	14	18,9	19,7	7	20,0	20,0	
		MAS	12	16,2	16,9	8	22,9	22,9	0,48
		Gesamt	71	95,9	100,0	35	100,0	100,0	
		fehlend	3	4,1					
		Gesamt	74	100,0					

	50-69	BET	242	81,8	82,9	132	86,3	86,8	0,74
		BET-MAS	16	5,4	5,5	6	3,9	3,9	
		MAS	34	11,5	11,6	14	9,2	9,2	0,42
		Gesamt	292	98,6	100,0	152	99,3	100,0	
		fehlend	4	1,4		1	,7		
		Gesamt	296	100,0		153	100,0		
	>69	BET	50	68,5	72,5	20	57,1	58,8	0,18
		BET-MAS	5	6,8	7,2	7	20,0	20,6	
		MAS	14	19,2	20,3	7	20,0	20,6	0,97
		Gesamt	69	94,5	100,0	34	97,1	100,0	
		fehlend	4	5,5		1	2,9		
		Gesamt	73	100,0		35	100,0		
UICC I	<50	BET	179	68,3	71,3	94	70,7	72,9	0,75
		BET-MAS	18	6,9	7,2	7	5,3	5,4	
		MAS	54	20,6	21,5	28	21,1	21,7	0,97
		Gesamt	251	95,8	100,0	129	97,0	100,0	
		fehlend	11	4,2		4	3,0		
		Gesamt	262	100,0		133	100,0		
	50-69	BET	732	87,7	88,8	351	84,6	86,9	0,33
		BET-MAS	21	2,5	2,5	17	4,1	4,2	
		MAS	71	8,5	8,6	36	8,7	8,9	0,86
		Gesamt	824	98,7	100,0	404	97,3	100,0	
		fehlend	11	1,3		11	2,7		
		Gesamt	835	100,0		415	100,0		
	>69	BET	278	78,3	81,8	141	74,6	80,6	0,74
		BET-MAS	13	3,7	3,8	2	1,1	1,1	
		MAS	49	13,8	14,4	32	16,9	18,3	0,27
		Gesamt	340	95,8	100,0	175	92,6	100,0	
		fehlend	15	4,2		14	7,4		
		Gesamt	355	100,0		189	100,0		
UICC II	<50	BET	246	65,3	68,9	90	61,6	64,7	0,38
		BET-MAS	22	5,8	6,2	7	4,8	5,0	
		MAS	89	23,6	24,9	42	28,8	30,2	0,24
		Gesamt	357	94,7	100,0	139	95,2	100,0	
		fehlend	20	5,3		7	4,8		
		Gesamt	377	100,0		146	100,0		
	50-69	BET	542	77,7	81,0	221	73,2	74,7	0,003
		BET-MAS	27	3,9	4,0	14	4,6	4,7	
		MAS	100	14,3	14,9	61	20,2	20,6	0,004
		Gesamt	669	95,8	100,0	296	98,0	100,0	
		fehlend	29	4,2		6	2,0		
		Gesamt	698	100,0		302	100,0		
	>69	BET	323	59,4	63,8	115	53,5	59,6	0,30
		BET-MAS	19	3,5	3,8	11	5,1	5,7	
		MAS	164	30,1	32,4	67	31,2	34,7	0,57
		Gesamt	506	93,0	100,0	193	89,8	100,0	
		fehlend	38	7,0		22	10,2		
		Gesamt	544	100,0		215	100,0		
UICC III	<50	BET	31	36,5	39,2	12	34,3	36,4	0,77
		BET-MAS	4	4,7	5,1	4	11,4	12,1	

		MAS	44	51,8	55,7	17	48,6	51,5	0,69
		Gesamt	79	92,9	100,0	33	94,3	100,0	
		fehlend	6	7,1		2	5,7		
		Gesamt	85	100,0		35	100,0		
	50-69	BET	61	43,0	45,9	38	52,8	58,5	0,09
		BET-MAS	10	7,0	7,5	2	2,8	3,1	
		MAS	62	43,7	46,6	25	34,7	38,5	0,27
		Gesamt	133	93,7	100,0	65	90,3	100,0	
		fehlend	9	6,3		7	9,7		
		Gesamt	142	100,0		72	100,0		
	>69	BET	50	26,6	30,1	20	29,4	33,3	0,65
		BET-MAS	12	6,4	7,2	2	2,9	3,3	
		MAS	104	55,3	62,7	38	55,9	63,3	0,93
		Gesamt	166	88,3	100,0	60	88,2	100,0	
		fehlend	22	11,7		8	11,8		
		Gesamt	188	100,0		68	100,0		
UICC IV	<50	BET	7	15,9	38,9	1	8,3	100,0	
		BET-MAS	0	0		0	0		
		MAS	11	25,0	61,1	0	0		
		Gesamt	18	40,9	100,0				
		fehlend	26	59,1		11	91,7		
		Gesamt	44	100,0		12	100,0		
	50-69	BET	15	14,0	36,6	4	7,8	36,4	
		BET-MAS	1	,9	2,4	0	0		
		MAS	25	23,4	61,0	7	13,7	63,6	
		Gesamt	41	38,3	100,0	11	21,6	100,0	
		fehlend	66	61,7		40	78,4		
		Gesamt	107	100,0		51	100,0		
	>69	BET	17	11,8	27,4	4	8,5	23,5	
		BET-MAS	2	1,4	3,2				
		MAS	43	29,9	69,4	13	27,7	76,5	
		Gesamt	62	43,1	100,0	17	36,2	100,0	
		fehlend	82	56,9		30	63,8		
		Gesamt	144	100,0		47	100,0		

Tabelle 41 gibt eine Zusammenfassung der Fallzahlen und relativen Prozentsätze zur Gesamtkohorte für die primären und sekundären Mastektomien. Bei den UICC 0- III-Stadien stieg die Mastektomierate leicht an (2,2 % auf 2,6 %, 5,4 % auf 6,4 % und 10,0 auf 10,6 %), während diese bei den höheren Stadien III und IV abfiel (5,6% auf 4,6 % und 1,9% auf 1,0 %).

Tabelle 41: Mastektomierate in der Gesamtkohorte nach UICC-Stadium für die beiden Vergleichszeiträume 2016-19 und 2020-21

	2016-19		2020-21	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%
0	92	2,2	49	2,6
I	226	5,4	122	6,4
II	421	10,0	202	10,6
III	236	5,6	88	4,6
IV	82	1,9	20	1,0
Gesamtkohorte	4224	100	1908	100

Der Überblick über die primären und sekundären Mastektomie nach Altersgruppen ergab für die unter 50-Jährigen keine Veränderung während der Pandemie, in der Gruppe der 50-69-jährigen stieg der Mastektomieanteil von 8,6 auf 9,5 %. In der Altersgruppe über 69 Jahre sank die Mastektomierate geringfügig von 10,0 auf 9,3 %.

Tabelle 42: Mastektomierate in der Gesamtkohorte nach Altersgruppen 2016-19 zu 2020-21

	2016-19		2020-21		Gesamt
	Fallzahl	%	Fallzahl	%	
<50 Jahre	273	6,3	126	6,4	399
50-69 Jahre	373	8,6	188	9,5	561
>69 Jahre	433	10,0	183	9,3	616
Gesamt mastektomie	1079	24,8	497	25,1	4159
Gesamt OP	3938		1797		5735
Gesamtkohorte	4349	100	1981	100	6330

Um zu überprüfen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit (Chance) in den verschiedenen UICC-Stadien war, eine Mastektomie zu erhalten, und ob sich diese Wahrscheinlichkeit in der Pandemie veränderte, wurde für die beiden Beobachtungszeiträume 2016-19 und 2020-21 die OR für eine Mastektomie bei den einzelnen Altersgruppen bestimmt und eine binär logistische Regression durchgeführt, mit dem Vorliegen einer Mastektomie als abhängige Variable und dem Lebensalter als stetige Kovariate, vgl. Tabelle 43. Einen signifikanten

Einfluss auf die Modelgüte hatte das Alter der Patienten. Die OR wurde für die Gruppe der operierten Patienten und für die Gesamtkohorte ausgerechnet.

In den Pandemie Jahren 2020-21 war die Wahrscheinlichkeit, eine Mastektomie zu erhalten, in den Stadien 0 und I fast unverändert mit einer OR von 1,011 bis 1,095. Jedoch war die Wahrscheinlichkeit signifikant höher, mit einem UICC II-Stadium mastektomiert zu werden: OR 1,292 mit $p = 0,014$. Im Stadium UICC III wurden nicht signifikant, OR 0,787 $p = 0,220$, weniger Patienten mastektomiert. Das Stadium IV umfasste in den Pandemie Jahren nur 20 Fälle, sodass der Aussagegehalt hier eingeschränkt ist. Die OR mit 0,992 zeigte keine Veränderung bei einem $p = 0,985$. Folglich war für das UICC II-Stadium die Wahrscheinlichkeit erhöht, während der Pandemie mastektomiert zu werden. Die Chance einer Mastektomie änderte sich in der Pandemie bei den UICC 0- und I-Stadien nicht mit einer OR von 1,0 und 1,1. Signifikant ($p = 0,025$ bzw. $0,029$) höher (OR 1,3) war die Chance in der Pandemie, bei einem UICC II-Stadium eine Mastektomie zu erhalten. Bei den Stadien III sank die OR auf 0,8 nicht signifikant ab, sodass die Chance in der Pandemie geringer war, eine Mastektomie zu erhalten. Im UICC IV-Stadium zeigte sich ein Unterschied in der OR zwischen der Gruppe mit Operationsindikation und der Gesamtkohorte. Bei einer Operationsindikation war die OR fast 1 (OR 0,94) und ergab keinen Unterschied zwischen den Kohorten. Die OR betrug 0,6 bei der Chance auf Mastektomie im UICC-IV Stadium und war daher in der Pandemie signifikant ($p = 0,046$) reduziert.

Tabelle 43: Chance einer Mastektomie in der Pandemie abhängig vom UICC-Stadium, binär logistische Regression

Mastektomie bei OP-Indikation, Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate Alter als stetige Variable			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	1,005	0,678-1,489	0,980
I	1,098	0,801-1,366	0,451
II	1,260	1,029-1,542	0,025
III	0,763	0,522-1,115	0,163
IV	0,936	0,383-2,286	0,884
Mastektomie in der Gesamtkohorte, Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate Alter als stetige Variable			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	1,026	0,693-1,519	0,898
I	1,084	0,851-1,380	0,514
II	1,249	1,023-1,525	0,029
III	0,771	0,540-1,099	0,150
IV	0,572	0,330-0,991	0,046

3.5.4 Mastektomierate nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT)

Wie Tabelle 44 zeigt, erhielten die Patienten in der Pandemie nach Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie seltener eine Mastektomie im UICC I, III und IV-Stadium. Wurde keine NACT appliziert, stieg im UICC I- und II-Stadium ($p = 0,3$ und $p = 0,01$) die Mastektomierate an.

Tabelle 44: Fallzahl Mastektomie nach NACT ja /nein nach Kohorten und binär logistische Regression: Wahrscheinlichkeit der Mastektomie in der Pandemie, adjustiert nach dem Alter

	2016-19	2020-21	OR	p	2016-19	2020-21	OR	P
NACT	ja				Nein			
UICC I	44	21	0,8	0,5	182	101	1,2	0,3
UICC II	120	50	1,1	0,8	301	152	1,4	0,01
UICC III	87	25	0,4	0,02	149	63	1,0	0,9
UICC IV	20	2	0,9	0,9	72	18	0,9	0,9

Das UICC II-Stadium beinhaltet T0-T3-Stadien, daher wurde die Wahrscheinlichkeit der Mastektomie nach dem Tumorstadium analysiert, die einen Anstieg der

Mastektomierate im Stadium dT1b (OR 1,6, p= 0,04) und im dT2- Stadium (OR 1,3, p = 0,04) zeigte.

Tabelle 45: Binär logistische Regression: Wahrscheinlichkeit der Mastektomie bei dTis - dT4 und Fallzahlen der Kohorten 2016-19 und 2020-21

	OR	95%KI	P	2016-19	2020-21
dTis	1,1	0,713-1,572	0,8	91	49
sT1mic	0,7	0,169-2,57	0,5	10	4
dT1a	0,99	0,514-1,938	0,99	38	17
dT1b	1,6	1,012-2,561	0,04	50	41
dT1c	0,9	0,699-1,22	0,6	201	84
dT2	1,3	1,005-1,541	0,04	408	183
dT3	0,8	0,457-1,323	0,4	147	54
dT4	0,8	0,289-1,942	0,6	128	38

Die primäre BET mit sekundärer Mastektomie wurde mit deskriptiver Statistik beschrieben, da die Fallzahl gering war. Der prozentuale Anteil der Fälle in der jeweiligen Kohorte unterschied sich unwesentlich. Für den X²-Test wurden die Stadien UICC III und IV zusammengefasst. Das Ergebnis war nicht signifikant mit einem Wert von 2,380 bei 3 Freiheitsgraden und einem p von 0,497.

Tabelle 46: Primäre BET mit sekundärer Mastektomie nach UICC-Stadien 0-IV der vorpandemischen und pandemischen Phase

	UICC 0	UICC I	UICC II	UICC III	IV	
2016-19	35(0,8%)	52(1,2%)	68(1,6%)	26(0,6%)	3(0,07%)	184 (4,23%)
2020-21	20(1,0%)	26(1,3%)	32(1,6%)	8(0,4%)	0	86 (4,34%)
X ²	Wert 2,380	df 3	p= 0,497			

Im Stadium IV gab es 2020 und 2021 keine primäre brusterhaltende Operation mit sekundärer Mastektomie. Daher wurde für den Chi-Quadrat-Test das Stadium III und IV zusammengefasst. Der X²-Wert betrug 2,380 mit drei Freiheitsgraden und einer zweizeitigen Signifikanz von p = 0,497. Diese Operationsabfolge zeigte keine Veränderung in der Pandemie im Vergleich zum Zeitraum vor der Pandemie.

3.6 Gibt es pandemiebedingte Unterschiede bei der Entscheidung für eine neoadjuvante oder adjuvante Chemo- und Hormontherapie?

3.6.1 Chemotherapien

In der Gesamtkohorte erhielten die Patienten zu 57,1 % eine neoadjuvante und zu 35,5 % eine adjuvante Chemotherapie.

Tabelle 47: Chemotherapieindikation nach Kohorten

	2016-19			2020-21			P
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
Neoadjuvant	799	18,4	55,1	378	19,1	61,9	0,004
Adjuvant	534	12,3	36,9	197	9,9	32,2	0,043
Alleinige Therapie	34	,8	2,3	15	,8	2,5	
Ohne Bezug zu OP	67	1,5	4,6	21	1,1	3,4	
Sonstiges	3	,1	,2				
Unbekannt	12	,3	,8				
Gesamt	1449	33,3	100,0	611	30,8	100,0	
Keine Chemoth.	2900	66,7		1370	69,2		
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		

3.6.2 Neoadjuvante Chemotherapie

In der Pandemie stieg der relative Anteil der neoadjuvanten Chemotherapie von 55,1 % auf 61,9 % signifikant ($p = 0,004$) an, die adjuvante Chemotherapie sank signifikant ($p = 0,043$) ab von 36,9 % auf 32,2 % (vgl. Tabelle 46). Unterteilt nach den UICC-Stadien stieg der Anteil der NACT in der Pandemie bei einem UICC I-Stadium von 20,2 % auf 27,0 % ($p = 0,059$) und im UICC II-Stadium sank dieser von 58,1 % auf 52,6 % ($p = 0,047$) ab. Die Stadien 0, III und IV zeigte keine signifikanten Veränderungen (vgl. Tabelle 48).

Tabelle 48: Neoadjuvante Chemotherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21, Signifikanz nach dem X²-Test

UICC	2016-19		2020-21		Gesamt	P
	Fallzahl	%	Fallzahl	%		
0	19	2,4	10	2,9	29	0,786
I	159	20,2	94	27,0	253	0,059
II	457	58,1	183	52,6	640	0,047
III	134	17,0	55	15,8	189	0,322
IV	18	2,3	6	1,7	24	0,423
		100 %		100%		

Die Wahrscheinlichkeit bei einem bestimmten UICC-Stadium in der Pandemie eine neoadjuvante Chemotherapie zu erhalten, wurde mittels binär logistischer Regression ermittelt. Der Datensatz wurde in die einzelnen UICC-Stadien 0-IV aufgeteilt. Die abhängige Variable war: „Neoadjuvanten Chemotherapie ja/ nein“, die unabhängige Variable: die Beobachtungsjahre 2016-19 zu 2020-21, die Kovariate das Alter als stetige Variable. Wurden alle invasiven Stadien zusammen analysiert, so erhielten diese in der Pandemie 1,2-fach wahrscheinlicher eine neoadjuvante Chemotherapie mit einem $p = 0,051$. Wurden die UICC-Stadien einzeln betrachtet, so war die Chance bei UICC I deutlich höher als zuvor, in der Pandemie eine neoadjuvante Chemotherapie zu erhalten, mit einer OR von 1,44. Bei den Stadien II und III stieg die OR ebenfalls an auf 1,197 und 1,155 bei einem $p = 0,227$ und $p = 0,547$. Die Analyse der Chance einer neoadjuvanten Chemotherapie aufgrund des UICC-Stadiums gegenüber der Gesamtkohorte ergab ein ähnliches Ergebnis, vgl. Tabelle 49.

Tabelle 49: Binär logistische Regression der neoadjuvanten Chemotherapie nach UICC-Stadien bei Chemotherapieindikation und in der Gesamtkohorte

Neoadjuvante Chemotherapie bei Chemotherapie Indikationen, Kovariate Alter			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	0,757	,137-4,173	0,749
I	1,445	,976-2,139	0,066
II	1,174	,874-1,576	0,286
III	1,129	,703-1,814	0,616
IV	,977	,350-2,728	0,965
Neoadjuvante Chemotherapie in der Gesamtkohorte, Kovariate Alter			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	1,034	,471-2,272	0,933
I	1,214	,920-1,603	0,171
II	,949	,763-1,179	0,634
III	,926	,617-1,390	0,711
IV	,911	,344-2,413	0,852

3.6.3 Adjuvante Chemotherapie

In der Pandemie sank die Rate der adjuvanten Chemotherapie signifikant ($p=0,043$) von 36,9 % auf 32,2 %. Unter Berücksichtigung der UICC 0-IV-Stadien betragen die Fallzahlen bei UICC 0 und IV in den jeweiligen Kohorten weniger als 10. Die Fallzahlen im UICC I und III-Stadium veränderten sich vom vorpandemischen zum pandemischen Zeitraum gering: UICC I von 3,2 % auf 3,0 % und UICC III von 2,7 % auf 2,1 %. Im UICC II- Stadium erhielten in der Pandemie 4,5 % eine adjuvante Chemotherapie, zuvor 6,0 %, vgl. Tabelle 50.

Tabelle 50: Adjuvante Chemotherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte 2016-19 und 2020-21

UICC	2016-19		2020-21		Gesamt	P
	Fallzahl	%	Fallzahl	%		
0	3	0,1	3	0,2	6	
I	138	3,2	60	3,0	198	0,111
II	261	6,0	89	4,5	350	0,373
III	117	2,7	41	2,1	158	0,747
IV	7	0,4	2	0,1	9	

Um den Einfluss des UICC-Stadiums auf die Auswahl der adjuvanten Chemotherapie in der Pandemie zu analysieren, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Die Kohorten 2016-19 wurden gegen die Kohorte 2020-21 gestellt, mit der Kovariate „Alter“ als stetige Variable. Die Fallzahl der UICC 0- Stadien war mit 6 Fällen für eine vergleichende Analyse zu gering. In den UICC I- III-Stadien waren alle OR-Ergebnisse unter 1. Daher fiel die Chance in allen drei Stadien, in der Pandemie eine adjuvante Chemotherapie zu erhalten. Die Ergebnisse erwiesen sich allerdings als nicht signifikant, vgl. Tabelle 51.

Tabelle 51: Binär logistische Regression der adjuvanten Chemotherapie nach UICC-Stadien

Adjuvante Chemotherapie bei Chemotherapie Indikationen, Kovariate Alter			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	n=6		
I	0,779	0,526-1,154	0,213
II	0,863	0,643-1,159	0,329
III	0,848	0,530-1,359	0,494
IV	0,779	0,154-3,913	0,758
Adjuvante Chemotherapie in der Gesamtkohorte, Kovariate Alter			
UICC	OR	KI (95%)	P
0	n=6		
I	,778	,525-1,153	0,212
II	,878	,653-1,181	0,390
III	,867	,538-1,395	0,556
IV	,777	,153-3,939	0,760

3.6.4 Hormontherapie

Die Indikation zur Hormontherapie erhielten in der Pandemie 780 Patienten und vor der Pandemie 2.343 Patienten. Der Hauptanteil erhielt eine adjuvante Hormontherapie, die in der Pandemie von 88,5 % bei Hormontherapieindikation auf 84,9 % signifikant abfiel ($p = 0,002$).

Tabelle 52: Hormontherapieindikation nach Kohorten

	2016-19			2020-21			P
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %	
Adjuvant	2073	47,7	88,5	662	33,4	84,9	0,002
Alleinige Therapie	72	1,7	3,1	33	1,7	4,2	
Neoadjuvant	21	,5	,9	37	1,9	4,7	0,000
Ohne Bezug zu OP	92	2,1	3,9	42	2,1	5,4	
Sonstiges	11	,3	,5	3	,2	,4	
Unbekannt	74	1,7	3,2	3	,2	,4	
Gesamt	2343	53,9	100,0	780	39,4	100,0	
fehlend	2006	46,1		1201	60,6		
Gesamt	4349	100,0		1981	100,0		

Eine neoadjuvante Hormontherapie erhielten in der Pandemie 37 und vor der Pandemie 21 Patienten. Der X²-Test ergab eine signifikante Veränderung mit p<0,001. Wird die Anzahl der Patienten in die einzelnen Jahre 2016-2021 aufgeteilt, so erhielten im Jahr 2021 29 Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie und in den Jahren zuvor jeweils 1-10 Patienten, vgl. Tabelle 54.

Tabelle 53: Neoadjuvante Hormontherapie: Fallzahlen, X²- Test

	2016-19	2020-21		
	21	37		
	X ²	Df	p	Phi
Hormontherapieindikation	47,522	1	<0,001	0,123
gegen alle Fälle	28,752	1	<0,001	0,067

Tabelle 54: Fallzahlen der neoadjuvanten Hormontherapie der einzelnen Jahre 2016-19

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Fallzahl	1	3	7	10	8	29

Die Mehrzahl der Hormontherapien wurde als adjuvante Therapie durchgeführt. In der Pandemie fiel der Anteil signifikant (p = 0,002) von 88,5 % auf 84,9 % ab.

Unter Berücksichtigung der UICC-Stadien zeigten die Fallzahlen der adjuvanten Hormontherapie folgende Verteilung. In den Stadien 0, I und IV stieg die Fallzahl prozentual an: UICC 0 von 3,0 % auf 3,4 %, UICC I von 42,6 % auf 45,7 % und UICC IV von 1,6 % auf 1,7 %. Ein Abfall ergab sich im UICC II-Stadium von 42,3 % auf 40,2 % und im UICC III-Stadium von 10,5 % auf 9,0 %. Keine dieser Veränderungen war signifikant.

Tabelle 55: Adjuvante Hormontherapie der UICC-Stadien 0-IV in Fallzahlen und Prozent der Kohorte bei Hormontherapieindikation 2016-19 und 2020-21

UICC	2016-19		2020-21		Gesamt	P
	Fallzahl	%	Fallzahl	%		
0	62	3,0	22	3,4	84	0,661
I	874	42,6	298	45,7	1172	0,167
II	867	42,3	262	40,2	1129	0,344
III	216	10,5	59	9,0	275	0,259
IV	32	1,6	11	1,7	43	0,825
Gesamt	2051		652			

Um zu ermitteln, wie hoch die Chance war, in der Pandemie eine adjuvante Hormontherapie zu erhalten, wurde eine binär logistische Regression mit der abhängigen Variable „adjuvante Hormontherapie ja/nein“ und dem Faktor „2016-19 zu 2020-21“, adjustiert nach dem Alter als stetige Variable gerechnet. Die OR fiel in der Gesamtkohorte in allen Stadien unter 1, sodass die Chance auf eine adjuvante Chemotherapie in der Pandemie abnahm. Im UICC II- und III-Stadium fiel in der Gesamtkohorte die Chance signifikant mit $p < 0,001$ ab.

Tabelle 56: Binär logistische Regression der adjuvanten Hormontherapie nach UICC-Stadien

Adjuvante Hormontherapie bei Hormontherapie Indikationen, Kovariate Alter				
UICC	OR	KI (95%)		P
I	,466	,254	,855	0,014
II	,449	,278	,725	0,001
III	,599	,274	1,310	0,199
IV	,986	,465	2,095	0,972
Adjuvante Hormontherapie Gesamtkohorte, Kovariate Alter				
UICC	OR	KI (95%)		P
0	,672	,402	1,126	0,131
I	,449	,375	,539	0,000
II	,562	,467	,676	<0,001
III	,453	,312	,658	<0,001
IV	,909	,441	1,875	0,797

Ein adjuvante Hormontherapie nach NACT erhielt nur ein geringer Prozentsatz der Patienten mit 412 (9,5 %) im vorpandemischen Zeitraum und 114 (5,8 %) im pandemischen Zeitraum. Die Wahrscheinlichkeit einer adjuvanten Hormontherapie nach NACT war in der Pandemie signifikant niedriger mit einer OR 0,4 und einem $p < 0,001$.

Tabelle 57: Adjuvante Hormontherapie nach NACT ja/nein vorpandemischer und pandemischer Zeitraum, χ^2 -Test, binär logistischer Regression: Wahrscheinlichkeit einer adjuvanten Hormontherapie nach NACT während der Pandemie

Adj. Hormontherapie	2016-19				2020-21				P
	nach NACT	Rel %	Abs. %		Nach NACT	Rel %	Abs. %		
Ja	2073	412	9,5	19,5	662	114	5,8	17,2	<0,001
Nein	2276				1319				
	4349		100		1981		100		
Re- gression	OR 0,41 - 95%-KI: 0,31-0,53 - $p < 0,001$								

3.6.5 Adjuvante Radiotherapie

Die Radiotherapie bei primärem Brustkrebs wurde meist als adjuvante Therapie durchgeführt. Nach einer brusterhaltenden Operation, wie auch nach Mastektomie, ist die Wichtigkeit der Radiotherapie vielfach nachgewiesen worden (EBCTG 2011, 2014). Vor der Pandemie erhielten 60,1 % aller Patienten eine adjuvante Radiotherapie und in der Pandemie 52,2 %. Bei einer Indikation zur Radiotherapie wurde diese vor der Pandemie zu 94,7 % und in der Pandemie zu 95,3 % adjuvant durchgeführt.

Tabelle 58: Radiotherapieindikation nach Kohorten

	2016-19			2020-21		
	Anzahl	Relative %	Absolute %	Anzahl	Relative %	Absolute %
Adjuvant	2613	60,1	94,7	1035	52,2	95,3
Alleinige Therapie	36	,8	1,3	8	,4	,7
Neoadjuvant	5	,1	,2	3	,2	,3
Ohne Bezug zu OP	85	2,0	3,1	39	2,0	3,6
Sonstiges	9	,2	,3		,1	,1
Unbekannt	9	,2	,3	1	54,8	100,0
Intraoperativ	2	,0	,1		45,2	
Gesamt	2759	63,4	100,0	1086	100,0	
Fehlend	1590	36,6		895		
Gesamt	4349	100,0		100		

Unter Berücksichtigung der UICC-Stadien stieg bei einer Strahlentherapieindikation im UICC 0- und I-Stadium der Prozentsatz an und in den Stadien II -IV sank er ab. Vor der Pandemie wurden im UICC 0- Stadium 9,1 % der Patienten bestrahlt und in der Pandemie 11,3 % ($p = 0,053$). Im UICC I- Stadium stieg der prozentuale Anteil in der Pandemie signifikant ($p = 0,036$) an von 38,4 % auf 42,2 %. Im UICC II- Stadium fiel der Anteil in der Pandemie signifikant ($p = 0,007$) ab, von 10,8 % auf 9,8 %. Im UICC III- Stadium sank der Prozentsatz von 10,8 % auf 9,8 % ($p = 0,38$) und im UICC IV -Stadium von 1,1 % auf 0,9 % ($p = 0,54$).

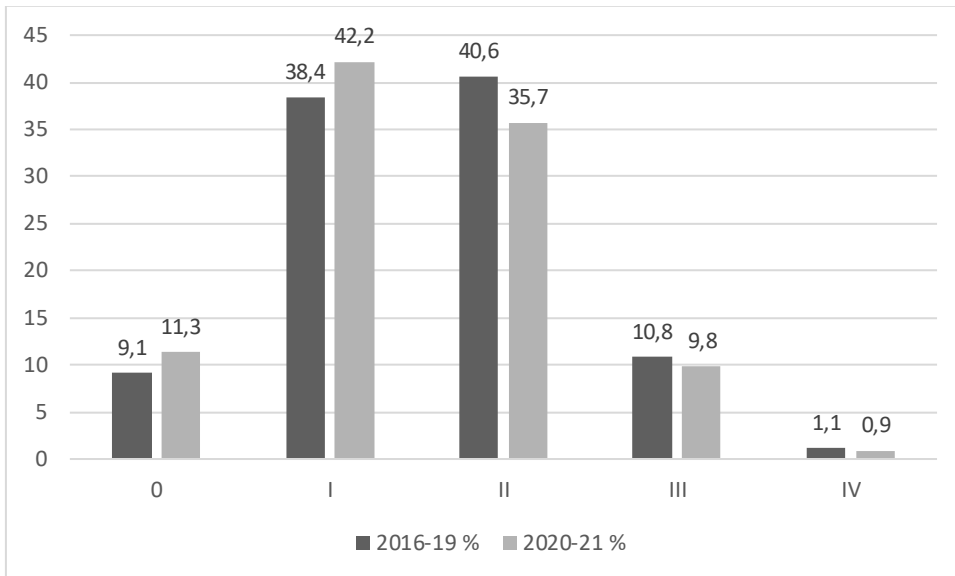


Abbildung 14: Adjuvante Radiotherapie nach UICC-Stadien in Prozent der Kohorten 2016-19 und 2020-21

Um zu ermitteln, ob sich die Chance / Wahrscheinlichkeit einer Radiotherapie während der Pandemie änderte, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, wobei zwischen Patienten nach BET und Mastektomie unterschieden wurde. Die abhängige Variable war: „adjuvante Radiotherapie ja /nein“ bei einem Faktor: 2016-19 zu 2020-21 mit Kovariate: Alter als stetige Variable. In die Analyse gingen 3.142 Fälle mit brusterhaltender Therapie ein und 510 Fälle mit Mastektomie.

Tabelle 59: Binär logistische Regression einer adjuvanten Radiotherapie nach BET oder Mastektomie, OR für die Pandemie Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate: Alter als stetige Variable

	2016-19	2020-21	OR	KI 95%	P
Adjuvante RT	2557	1016	0,717	0,644 - 0,799	<0,001
Adjuvante RT BET	2215	889	0,622	0,537 - 0,721	<0,001
Adjuvante RT MAS	342	127	0,730	0,574 - 0,928	0,01

Nach einer Mastektomie wurden in den vorpandemischen Jahren 30,1-32,9 % der Fälle noch bestrahlt, während die Rate im Jahr 2020 auf 26,4 % und 2021 weiter auf 24,8 % sank. Eine PMRT nach NACT erhielten vor der Pandemie 11,3 -15,9 % und im Jahr 2020 sank die Rate auf 9,7 % und 2021 weiter auf 7,8 %.

Tabelle 60: Mastektomierate, Postmastektomieradiotherapie (PMRT) und PMRT nach NACT nach einzelnen Jahren in relativen und absoluten Prozent

		2016	2017	2018	2019	2020	2021
Mastektomie	n	277	266	250	286	227	270
	Rel %	25,3	25,2	23,2	25,2	23,8	26,3
	Abs %	100	100	100	100	100	100
PMRT	n	91	83	82	86	60	67
	Rel %	8,3	8,0	7,6	7,6	6,3	6,5
	Abs %	32,9	31,2	32,8	30,1	26,4	24,8
PMRT nach NACT	n	44	30	33	37	22	21
	Rel %	4,0	2,9	3,1	3,3	2,3	2,0
	Abs %	15,9	11,3	13,2	12,9	9,7	7,8
Gesamt	n	1097	1043	1076	1133	955	1026

3.7 Gibt es pandemiebedingte Verzögerungen zwischen Diagnose und Therapie?

Der verfügbare Datensatz zur Berechnung des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und erster Intervention war reduziert, da ausschließlich Primärfälle des Zentrums dokumentiert waren, also ausschließlich von Patienten, die ihre erste Therapie in einem der Brustzentren erhalten hatten. Zudem wurden Datensätze mit unbekanntem bzw. unvollständigen Datumsangaben, die automatisch vom Dokumentationssystem Onkostar auf den 15. eines Monats datiert oder auf den Juli des Jahres worden waren nach einer händischen Überprüfung gelöscht. War die Datumsangabe bei der neoadjuvanten Chemotherapie ungenau, so wurde der ganze Fall aus der Zeitanalyse genommen, um keine falsch zu große Zeitdifferenzen zu erhalten. Die Datumsangaben der „ersten Operation“ wurden bei Zeitdifferenzen zur brusterhaltenden Operation oder Mastektomie ebenfalls überprüft, da in Onkostar immer nur die letzte durchgeführte Operation als BET oder Mastektomie dokumentiert ist.

3.7.1 Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie innerhalb 90 Tage

Das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Intervention wurde berechnet. In die Analyse gingen Fälle ein, die innerhalb 90 Tage eine Therapie erhalten hatten. Dieser zeitliche Cut-off wurde in Anlehnung an die Studie von Bleicher et al. (2018) festgelegt (mehr als 90 Tage ohne Therapie reduziert das rezidivfreie und das allgemeine Überleben) und um hauptsächlich zeitliche Ausreißer aufgrund fehlender Dokumentationen zu minimieren. Die Zeitabstände zwischen der Erstdiagnose und der Operation, Chemo-, Radio- oder Hormontherapie wurden für jeden einzelnen Fall bestimmt und davon der kleinste Zeitabstand („Minimum“) für die Analyse verwendet. In der Kohorte 2016-19 und 2020-21 wurde der Median der kleinsten Zeitabstände bestimmt und verglichen.

Bei einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen erhielten 50 % der Patienten eine Therapie vor der Pandemie innerhalb von 21 Tagen und während der Pandemie innerhalb von 23 Tagen. Die Wahrscheinlichkeit einer Therapie innerhalb von 90 Tagen war in der Pandemie mit einer OR 0,97 ($p = 0,3$) reduziert im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum (Tabelle 61-64). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten einen ähnlichen Verlauf (vgl. Abb. 15).

Tabelle 61: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie, Vergleich 2016-19 und 2020-21

	Median	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
2016-19	21	,201	20,606	21,394
2020-21	23	,362	22,291	23,709
Gesamt	22	,177	21,653	22,347

Tabelle 62: Fallzahlen Erstdiagnose bis zur ersten Therapie innerhalb von 90 Tage, Vergleich 2016-19 und 2020-21

Diagnosejahr	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert
2016-19	4029	3518	511
2020-21	1892	1704	188
Gesamt	5921	5222	699

Tabelle 63: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse, Therapie innerhalb 90 Tage

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,253	1	,263
Breslow (Generalized Wilcoxon)	14,869	1	<,001
Tarone-Ware	8,105	1	,004
Test auf Gleichheit der Ereigniszeitverteilung der Kohorten 2016-19 bzw. 2020-21			

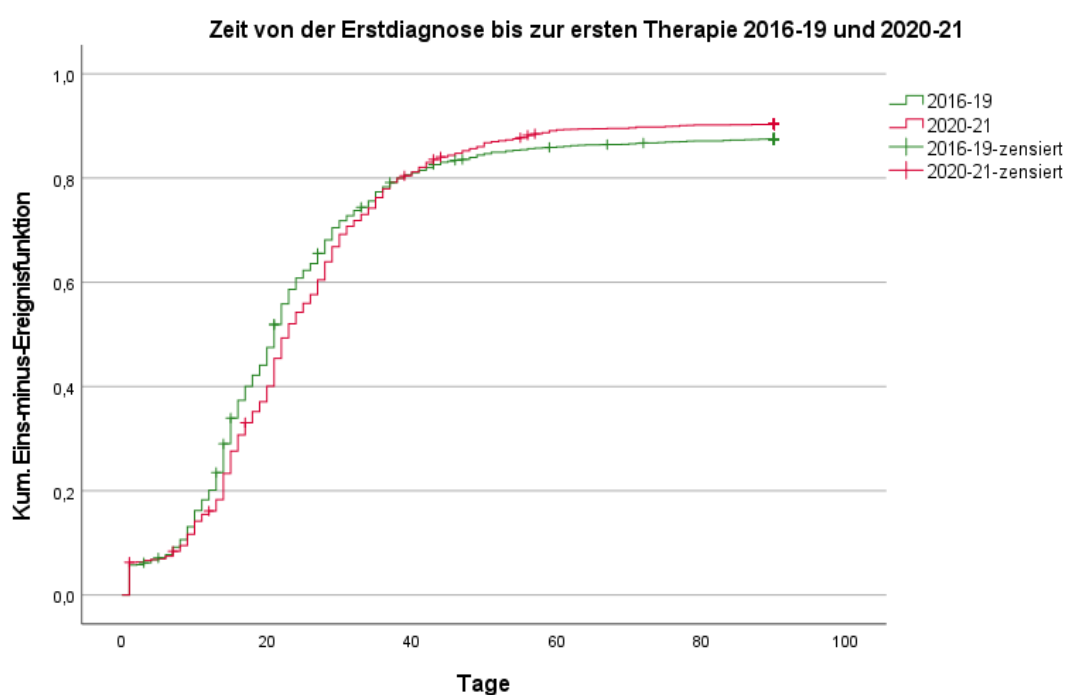


Abbildung 15 : Kaplan Meier-Kurven 2016-2019 und 2020-21, Therapie innerhalb 90 Tage

Tabelle 64: Cox-Regression: Wahrscheinlichkeit, in der Pandemie eine Therapie innerhalb von 90 Tagen zu erhalten, im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum

B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall	
-,032	,030	1,171	1	,279	,969	,914	1,026

Die mediane Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie wurde nach den einzelnen Jahren 2016-21 aufgeschlüsselt. Auffallend ist der Anstieg der Zeitdauer auf über 20 Tage ab dem Jahr 2018, die bis 2021 nicht mehr sank. Die

Signifikanztests ergaben ein $p < 0,001$, sodass ein Zufallsergebnis eher ausgeschlossen ist (vgl. Tabelle 66).

Tabelle 65: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Diagnose bis zur Ersten Therapie innerhalb 90 Tage, Fallzahlen, Vergleich 2016 bis 2021

Diagnose-jahre	Median	Standardfehler	95% KI		Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	zensiert
2016	18	,547	16,93	19,07	1021	888	133
2017	19	,664	17,72	20,30	987	873	114
2018	22	,378	21,26	22,74	999	869	130
2019	23	,614	21,80	24,20	1022	888	134
2020	22	,433	21,15	22,85	906	810	96
2021	24	,657	22,71	25,29	986	894	92
Gesamt	22	,177	21,65	22,35	5921	5222	699

Tabelle 66: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse Operation innerhalb 90 Tage

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	41,552	5	<,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	110,430	5	<,001
Tarone-Ware	80,405	5	<,001
Test auf Gleichheit der Ereigniszeitverteilung für die verschiedenen Stufen von Diagnosejahre 2016,17,18,19,20,21. ^a			

3.7.2 Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation ohne NACT innerhalb 90 Tage

Hier wurde die Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation berechnet. Alle Fälle, die innerhalb von 90 Tagen eine Operation erhalten hatten, wurden eingeschlossen. Fälle mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die 18 bis 24 Wochen dauerte, wurden ausgeschlossen. Der Median betrug vor der Pandemie 20 Tage und in der Pandemie 22 Tage. Die Wahrscheinlichkeit, während der Pandemie eine Operation innerhalb von 90 Tagen zu erhalten, sank während des pandemischen Zeitraums mit einer OR 0,9 ($p = 0,01$). Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven 2016-19 und 2020-21 war ähnlich (vgl. Abbildung 16).

Tabelle 67: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation, Vergleich 2016-19 und 2020-21

	Median	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
2016-19	20	,291	19,430	20,570
2020-21	22	,320	21,374	22,626
Gesamt	20	,214	19,581	20,419

Tabelle 68: Fallzahlen Erstdiagnose bis zur ersten Operation innerhalb von 90 Tagen, Vergleich 2016-19 und 2020-21

Diagnosejahr	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert
2016-19	3285	2843	442
2020-21	1527	1340	187
Gesamt	4812	4183	629

Tabelle 69: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse, Operation innerhalb 90 Tage

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,898	1	,009
Breslow (Generalized Wilcoxon)	25,599	1	<,001
Tarone-Ware	17,509	1	<,001
Test auf Gleichheit der Ereigniszeitverteilung der Kohorten 2016-19 bzw. 2020-21			

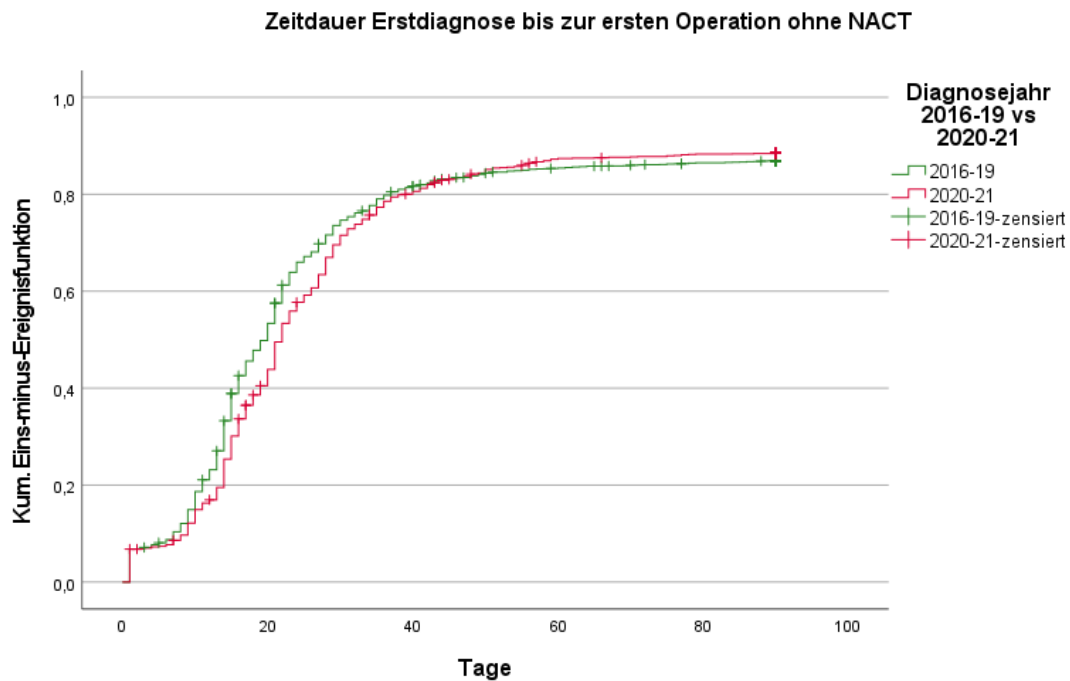


Abbildung 16: Kaplan Meier Kurven 2016-2019 und 2020-21 Operation innerhalb 90 Tage ohne neoadjuvante Chemotherapie

Tabelle 70: Cox-Regression: Wahrscheinlichkeit in der Pandemie eine Operation innerhalb 90 Tage zu erhalten im Vergleich zum vorpandemischen Zeitraum

B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall	
-,086	,033	6,664	1	,010	,918	,860	,980

Die mediane Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation wurde nach den einzelnen Jahren 2016-21 aufgeschlüsselt. Entsprechend des Medians der Zeit zwischen der Diagnose und der ersten Therapie stieg die Zeitdifferenz auch hier ab 2018 auf über 20 Tage. Mit Pandemiebeginn im Jahr 2020 reduzierte sich die Zeit bis zur ersten Operation von 23 Tagen 2019 auf 21 Tage (vgl. Tabelle 71). Die Signifikanztests ergaben ein $p < 0,001$ für die Zeit zwischen der Diagnose und der Ersten Operation, daher sind die Zeitintervalle der einzelnen Jahre keine zufälligen Werte (vgl. Tabelle 72).

Tabelle 71: Kaplan-Meier Analyse: Tage im Median von der Diagnose bis zur Ersten Operation, Fallzahlen, Vergleich 2016 bis 2021,

Diagnosejahre	Median	Standardfehler	95% KI		Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	zensiert
2016	16	,352	15,31	16,69	814	713	101
2017	16	,496	15,03	16,97	806	716	90
2018	21	,390	20,24	21,76	822	709	113
2019	23	,541	21,94	24,06	843	705	138
2020	21	,397	20,22	21,78	738	648	90
2021	22	,670	20,69	23,31	789	692	97
Gesamt	20	,352	15,31	16,69	4812	4183	629

Tabelle 72: Signifikanztests der Kaplan-Meier-Analyse Operation innerhalb 90 Tage

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	98,966	5	<,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	179,906	5	<,001
Tarone-Ware	150,578	5	<,001
Test auf Gleichheit der Ereigniszeitverteilung für die verschiedenen Stufen von Diagnosejahre 2016,17,18,19,20,21. ^a			

3.7.3 Mediane Zeitdauer von der Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie

Hier wurde die Zeitdauer von der Diagnose bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie im vorpandemischen und pandemischen Zeitraum bestimmt. Zum einen wurden alle Fälle analysiert, bei denen innerhalb von 30 Tagen mit der NACT begonnen wurde und zum anderen die Fälle, die innerhalb von 90 Tagen eine NACT erhalten hatten (vgl. Tabelle 73).

Tabelle 73: Fallzahl, Median der Zeit Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie 2016-19 zu 2020-21,

	2016-19	2020-21
Fallzahl	570	293
Fälle bis Tag 90	28	29
Fälle bis Tag 30	23	24

Analysiert nach den einzelnen Jahren 2016-21 ergaben sich in jedem Jahr ähnliche Zahlen, die auch im ersten Pandemiejahr nicht anstiegen (vgl. Tab. 73).

Tabelle 74: Median der Zeit von der Erstdiagnose bis zur neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb 90 Tage, sowie Fallzahlen der einzelnen Jahre

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Fallzahl	155	131	141	143	132	161
Median	29	27	26	28	28,5	30

3.7.4 Zeitintervall von der Erstdiagnose bis zur adjuvanten Radiotherapie mit und ohne NACT

Curigliano et al. hatten im Jahr 2020 mit Beginn der Coronapandemie eine Verschiebung der Strahlentherapie um 3 bzw. 6 Monate gefordert, wobei sie sich auf die Studie von Maaren et al. (2017) bezogen und zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten unterschieden. Sie hatten vier verschiedene Risikogruppen definiert von z.B: Hochrisikopatienten mit sehr aggressivem Mammakarzinom, Mammakarzinom bei Schwangerschaft oder frühem Lokalrezidiv bis zu Niedrigrisikopatienten, die definiert wurden als postmenopausale Patienten mit kleinem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom.

Bei der Überprüfung, ob sich das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose und der adjuvanten Radiotherapie pandemiebedingt veränderte, wurde der Beobachtungszeitraum auf 365 Tage nach der Diagnose begrenzt (vgl. Bleicher et al. 2018) und nur die Fälle mit adjuvanter Radiotherapie betrachtet. Die Fallzahl betrug 3.400 mit 2.863 Fällen vor und 1.014 Fällen während der Pandemie. Bis zum Tag 365 nach der Erstdiagnose erhielten 98,2 % der Fälle, die eine Indikation zur Radiotherapie erhalten hatten, eine Behandlung.

Tabelle 75: Kaplan-Meier-Analyse: Zeit (in Tagen) von der Diagnose bis zur adjuvanten Radiotherapie, mit und ohne NACT, Beobachtungszeitraum 365 Tage, Vergleich 2016-19 zu 2020-21 in Fallzahlen und Median der Zeit in Tagen

	Fallzahlen	Median	95%-Konfidenzintervall	
2016-19	2836	83	79,9	86,1
2020-21	1014	83	79,1	86,9
Gesamt	3400	83	80,6	85,4

Tabelle 76: Signifikanzrechnung der Kaplan-Meier-Analyse

	Chi-Quadrat	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,383	1	,123
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,133	1	,144
Tarone-Ware	1,858	1	,173
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Diagnosejahr 2016-19 vs 2020-21.			

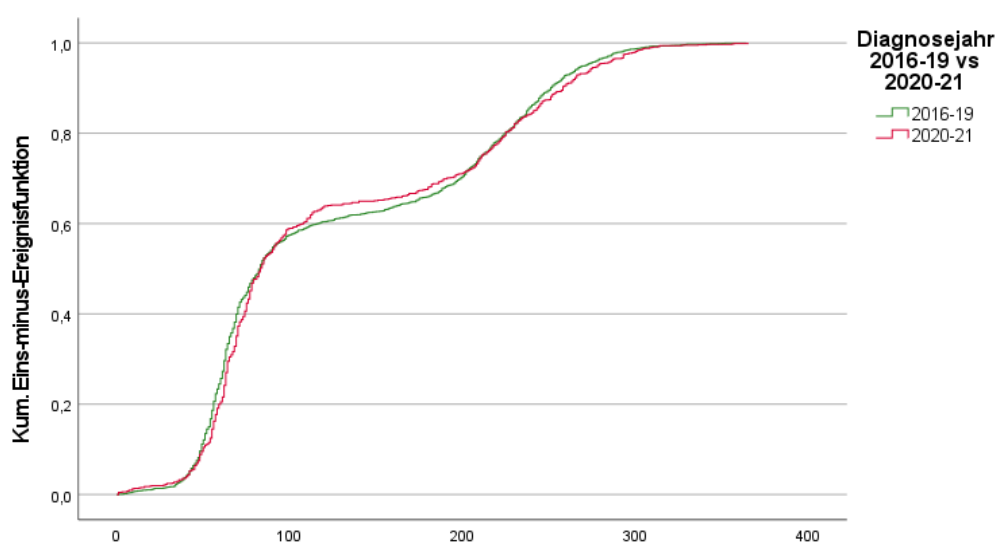


Abbildung 17: Radiotherapie innerhalb von 365 Tagen, bei Indikation zur Radiotherapie Vergleich 2016-19 zu 2020-21 mit und ohne NACT

Wurden alle Patienten betrachtet, die eine Radiotherapie erhalten hatten, so war der Median in der Pandemie wie zuvor 83 Tage. Die Fälle mit Radiotherapie wurde in eine Gruppe ohne und eine Gruppe mit neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) unterteilt. Der Median ohne NACT war vor der Pandemie 69 Tage und während der Pandemie 74 Tage. Der Log Rank-Test war nicht signifikant. Nach Erhalt einer NACT betrug der Median vor der Pandemie 231 Tage und während der Pandemie 234 Tage, ohne signifikanten Unterschied (logRank = 0,1).

Tabelle 77: Radiotherapie innerhalb 365 Tagen- Median der Zeitdauer ohne und mit Erhalt einer NACT, Fallzahlen und 95%-Konfidenzintervall

NACT		Fallzahl	Median	95%-Konfidenzintervall	
nein	2016-19	1869	69	67,3	70,7
	2020-21	806	74	71,8	76,2
ja	2016-19	517	231	226,2	235,7
	2020-21	208	234	227,5	240,5

Tabelle 78: Signifikanzrechnung der Radiotherapie innerhalb 365 Tagen ohne und mit Erhalt einer NACT

NACT nein	Chi-Quadrat	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,391	1	,122
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,968	1	,026
Tarone-Ware	3,337	1	,068
NACT ja	Chi-Quadrat	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,768	1	,096
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,521	1	,112
Tarone-Ware	2,883	1	,090

4. Diskussion

4.1 Veränderung der Neuerkrankungsrate im Vergleich des vorpandemischen Zeitraums zum pandemischen Zeitraum

Unseren Daten der Stuttgarter Brustzentren zufolge sank die Anzahl der neu diagnostizierten Brustkrebspatienten während der Pandemie im Vergleich zum präpandemischen Zeitraum signifikant. In den Jahren 2016-21 betrug die Anzahl jeweils 1.097, 1.043, 1.076 und 1.133 Patienten, dagegen im Jahr 2020 955 und 2021 1.026 Patienten (Vgl. Kapitel 3.3.1). Die Inzidenz an den Brustzentren fiel im Jahr 2020 auf einen Tiefpunkt und entsprach in seinem Verlauf den vom Krebsregister BW und dem RKI veröffentlichten Inzidenzen für ganz Baden-Württemberg bzw. ganz Deutschland (s. Anhang Tabelle 1). Zudem erweist sich diese Beobachtung auch in anderen Erhebungen aus Deutschland (Voigtländer et al. 2021), Europa (Tran et al. 2022) und den USA (Caswell et al. 2022) als robust, die ebenfalls ausnahmslos fallende Inzidenzen bei onkologischen Primärdiagnosen im Jahr 2020 nachwiesen.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge ist dieser robuste Befund jedoch zu spezifizieren. Unter Berücksichtigung der Altersgruppen zeigte sich, dass die Inzidenz zwar bei den unter 50-Jährigen und über 69-Jährigen während der Pandemie (2020/21) im Vergleich zu den Jahren 2016 bis 2019 signifikant fiel. Die Neuerkrankungsrate der 50- bis 69-Jährigen zeigte jedoch dagegen keine signifikante Veränderung (vgl. Kapitel 3.3). Diese Zahlen beweisen, dass das Mammographiescreening während der Pandemie erfolgreich aufrechterhalten wurde. Dies wurde unseren Wissens in der Fachliteratur bisher so nicht beschrieben und erweitert insofern den bisherigen Kenntnisstand.

Wie lässt sich dieser Befund einer altersgruppenabhängigen Reduktion der Neuerkrankungsraten erklären? Lassen sich diese möglicherweise auf eine entsprechende altersgruppenspezifische Inanspruchnahme von Mammographien zurückführen, da die meisten Brustkrebsdiagnosen ja durch die Mammographie gestellt wurden (vgl. Kapitel 3.1.6)? Nach Angaben der Kooperationsgemeinschaft Mammographie – ein Institut der medizinischen Qualitätssicherung im Mammographiescreening-Programm nach EU-Leitlinien –

nahmen 2019 48 % und 2020 44 % der eingeladenen Frauen zwischen 50 und 69 Jahre am bundesweiten Mammographiescreening teil (www.Referenzzentrum-berlin.de). Zwar wurde das Mammographiescreeningprogramm durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vom 25.03.2020 bis zum 30.04.2020 ausgesetzt, allerdings ab Mai 2020 bereits schrittweise wieder aufgenommen. Die Teilnahme blieb damit in dieser Altersgruppe stabil und lag 2020 nur 4 % niedriger als 2019 vor der Pandemie, sodass die gleichbleibende Fallzahl in dieser Altersgruppe zu erwarten war.

Anders war dies bei Frauen unter 50 und über 69 Jahre, die keinen Anspruch auf das Mammographiescreening in 2-jährigem Abstand hatten (Anm.: ab VII /24 Ausweitung des MG-Screeningprogramms bis 75 Jahre nach dem Beschluss des g.BA, HH). Diese beiden Altersgruppen erhielten keine Einladung zu einer Untersuchung, sondern mussten sich selbst um einen Termin zu einer Früherkennungsuntersuchung oder bei Symptomen um eine Arzttermin bemühen. Möglicherweise wurde dieses Engagement zumindest bei der älteren Patientengruppe unter Pandemiebedingungen gebremst, da in der Coronapandemie früh erkannt und kommuniziert wurde, dass ältere Menschen eine besonders vulnerable Gruppe mit hohem Risiko für schwere und letale Verläufe bei einer Coronainfektion bilden (Landeszentrale für politische Bildung). Mit dem „Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite“ vom 25.03.2020 wurde daher ein sogenannter „Lockdown“ legalisiert. Die damit verbundenen massiven Kontaktbeschränkungen wurden zwar nach 6 Wochen wieder schrittweise gelockert, jedoch verzeichneten die Fachärzte bis Ende Mai 2020 einen Patientenrückgang von 30 bis 50% (Pressemitteilung vom 30.05.2020 aus „Chronik zum Coronavirus SARS-Cov2“, www.bundesgesundheitsministerium.de). Die in der vorliegenden Studie dokumentierten rückläufigen Ersterkrankungsraten der über 69-Jährigen könnten schlicht auf ein solches aus Patientensicht rationales Vermeidungsverhalten zurückzuführen sein.

Ein solches Vermeidungsverhalten liegt allerdings auch für die übrigen Altersgruppen nahe. So wiesen Niedzwiedz et al. (2020) eine allgemeine Reduktion der „normalen Alltagsaktivität“ in der Coronapandemie nach. Peters et al. (2020) belegten einen Anstieg von Angst und Depression auch unter jungen Frauen.

Somit könnte die Angst vor Ansteckung mit Unsicherheit und Kontaktvermeidung sowie depressiven Verstimmungen (Bäuerle et al. 2020), aber auch Zusatzbelastungen im Alltag mit Homeoffice oder Beschulung der Kinder zu Hause die Anzahl der Arztkontakte und damit fehlende Brustkrebsdiagnosen erklären. Wenn dem so wäre, wären die fallenden „Zahlen“ also nicht Ausdruck von tatsächlich verminderten Erkrankungsraten, sondern nicht diagnostizierter Krebserkrankungen. Bereits Ende 2020 berechneten Lai et al. eine RR von 1,2-1,5 für die Übersterblichkeit aller Krebserkrankten aufgrund fallender Überweisungszahlen. Hölzel et al. (2022) berechneten hypothetische Zahlen von metastasierten Fällen und größeren Tumore, die durch eine 5-wöchige Unterbrechung des Mammographiescreenings zu befürchten sind. Jedoch zeigten die wenig geänderten Zahlen der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre, dass diese der Einladung des Mammographiescreenings nachkamen. Eine Terminvereinbarung in Eigeninitiative scheint eine „höhere Hürde“ zu sein, (Med.-Versorgung und Vorsorgeverhalten, Tillmanns et al. 2022), wie die gesunkenen Zahlen der anderen Altersgruppen nahelegen.

4.2 Erkrankungsstadium bei der Erstdiagnose vor und während der Pandemie

Unseren Daten der Stuttgarter Brustzentren zufolge stieg in der Pandemie der Anteil der UICC I-Stadien an, während die UICC II-IV-Stadien abfielen. Die absoluten Zahlen der fortgeschrittenen UICC-Stadien II-IV sanken ebenfalls ab (vgl. Kapitel 3.4.1). Bei der Tumorgröße ergab sich statistisch ein signifikanter Anstieg der dT1b (5-10 mm) -Tumore während der Pandemie ($p < 0,001$), während die Anteile der größeren Tumore (dT1c-dT4) zum Teil signifikant abfielen (vgl. Kapitel 3.4.2). Der Anteil der dT1b-Tumore an der Gesamtkohorte betrug jedoch nur 8,7 % und 11,6 % in der Pandemiekohorte. Die metastasierten Fälle fielen absolut und prozentual in der Pandemie ab (vgl. Kapitel 3.4.4). Auch nach Altersgruppen unterteilt stiegen in allen Altersgruppen relativ gesehen die UICC I-Stadien an, was bei der Altersgruppe 50-69 Jahre durch die Aufrechterhaltung des MG-Screenings erklärbar ist. Jedoch fielen über alle Altersgruppen die fortgeschrittenen und eher palpablen Stadien UICC II-IV ab (vgl. Kapitel 3.4.1 Tab. 20). Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden

Kohorten in den Anteilen der hormonrezeptorpositiven und -negativen Tumore, der Graduierungen und der histologischen Typen.

In den Daten von Losurdo et al. (2022) fielen ebenfalls die Anteile der fortgeschrittenen Stadien III und IV während der Pandemie ab, die von den Autoren mit der reduzierten Teilnahme (minus 17 % in Italien) am MG-Screening erklärt wurde. Der Untersuchungszeitraum umfasste pro Kohorte nur je ein Jahr und differenzierte nicht nach Altersgruppen. Das Durchschnittsalter war jedoch mit 65 bzw. 63 Jahren etwas höher als in der hier untersuchten Stichprobe mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren. Kalthofen et al. (2021) – eine der wenigen deutschen Studien – betrachteten einen 6-monatigen Zeitraum um den ersten Lockdown im Jahr 2020 und fanden eine fast unveränderte Anzahl an Tis- und T1-Tumoren, während die T2- bis T4-Tumore abfielen. In der Einteilung nach UICC-Stadien fielen aber auch hier die UICC I- und II-Stadien ab und die UICC III- und IV-Stadien stiegen an. Auch in vielen anderen Studien (Bonadio et al. 2021, Borsky et al. 2022, Eijkelboom et al. 2021) ergab sich ein Anstieg der fortgeschritteneren Stadien im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019, was mit unseren Daten nicht nachvollziehbar war. Nur die spanische Studie von Ruiz-Medina et al. (2021) betrachtete einen Zeitraum bis März 2021 und fand ebenfalls einen Anstieg der fortgeschritteneren und damit symptomatischen Brustkrebsfälle.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten die Ergebnisse anderer Studien nicht bestätigen. Dabei gilt es allerdings die eingeschränkte Vergleichbarkeit zu beachten, da hier der pandemische Beobachtungszeitraum 2 Jahre umfasste, der damit deutlich länger war als jene der oben zitierten Arbeiten. Denn in den zitierten Studien wurden zumeist wenige Monate der Hochphase der Corona-Pandemie mit einer vorpandemischen Phase verglichen. In dieser Hochphase wurde in den meisten Ländern das MG-Screeningprogramm ausgesetzt und Regierungen ordneten Ausgangssperren an. Die Autoren dieser Studien erklärten selbst, dass mehr Patienten mit symptomatischen und daher fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert wurden. Bekanntermaßen werden beim MG-Screening mehr asymptomatische und frühere Tumorstadien diagnostiziert (Katalinic et al. 2020), sodass diese Stadien in Studien mit kurzem Beobachtungszeitraum während der Hochphase mit ausgesetzten

Screeningprogrammen schlicht nicht diagnostiziert werden konnten. In der vorliegenden Stuttgarter Datenbasis war dagegen die Fallzahl der MG-Screenings nicht signifikant reduziert, so dass frühe Tumorstadien diagnostiziert werden konnten und trotz längerem Beobachtungszeitraum als in den zitierten Arbeiten kein Anstieg der fortgeschrittenen Tumorstadien zu erkennen ist. Weedon-Fakjær et al. (2008) ermittelten eine mittlere Zeitdauer von 1,7 Jahre, bis ein Brusttumor palpabel ist. Daher werden bei dem biologisch heterogenen Kollektiv der Mammakarzinome Beobachtungszeiträume der Kohorten von mehr als zwei Jahre benötigt.

Möglicherweise haben sich in dieser Hochphase der Pandemie, also in Zeiten als die Regierungen soziale Distanzierung empfahlen, eher Patienten mit symptomatischen und daher fortgeschrittenen Brustkrebsstadien vorgestellt, was die Abweichung der vorliegenden auf einem längeren Beobachtungszeitraum basierenden Ergebnisse zu denen auf einem kürzeren Beobachtungszeitraum basierenden anderen Studien erklären. Für eine genauere Aussage müssten mehr Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, zumal wenn berücksichtigt wird, dass die Tumorverdoppelungszeit in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben wird. Bleicher (2018) gab einen Median von 45 bis 260 Tagen an und Weedon- Fakjær et al. (2008) eine mittlere Zeit von 1,7 Jahren, während der ein Tumor von 10 auf 20 mm anwächst und damit eher palpabel wird. Somit könnten die Reduktion der fortgeschrittenen Tumorstadien an den Stuttgarter Brustzentren auf übersehene Brustkrebsfälle zurückgeführt werden.

4.3 Pandemiebedingte Unterschiede in der Auswahl der operativen Verfahren

In den Daten der Stuttgarter Brustzentren waren deskriptiv keine pandemiebedingten Unterschiede in der Auswahl der betrachteten operativen Verfahren nachweisbar. Eine BET erhielten vor der Pandemie 73 % und während der Pandemie 72 % der Patienten. Mastektomiert wurden daher 27 % vor bzw. 28 % der Patienten während der Pandemie. Ebenso wie in der vorliegenden Studie wurden auch von Tonnenson et al. (2021), Cairns et al. (2022), Guével et al. (2023) keine Veränderungen für die Gesamtheit der Operationen von

Mammakarzinompatienten nachgewiesen. Tang et al. (2022) fanden dagegen in der US-Studie einen signifikanten Anstieg der Mastektomierate von 24 auf 33 % ($p=0,02$) bei einer kurzen Beobachtungsdauer von März bis Mai 2020, der ersten Hochphase der Pandemie, im Vergleich zu März bis Mai 2019 mit mehr „symptomatischen“ Mammakarzinomfällen und einem höheren Anteil ab dem Tumorstadium dT1c. Auch Rubenstein et al. (2022) fanden einen signifikanten Anstieg der einfachen Mastektomie um 1,4 % von 2019 zu 2020 bei jährlichen Fallzahlen von ca. 45.000 Patienten. Dort wurde nicht nach Stadien unterschieden und die Autoren versuchten, die erhöhte Mastektomierate während der Pandemie mit einer möglicherweise geringeren Kapazität der adjuvanten Radiotherapie zu erklären, die bei einer BET zur Vervollständigung der Therapie nötig ist.

In der vorliegenden Studie war nicht nur der prozentuale Anteil der Mastektomien während der Pandemie unverändert, auch unter Berücksichtigung des Erkrankungsstadiums war die Wahrscheinlichkeit („Chance“) einer Mastektomie an den Brustzentren während der Pandemie nur in wenigen Punkten verändert. So stieg die Wahrscheinlichkeit für eine Mastektomie in der Pandemie im UICC-II Stadium an mit einer OR 1,3 ($p = 0,03$). Wurde im UICC II- Stadium keine NACT durchgeführt, betrug die OR 1,4 ($p = 0,01$), mit NACT betrug die OR 1,1 ($p = 0,8$) für eine Mastektomie, wobei die UICC II- Stadien T0- bis T3-Tumore umfassen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Mastektomie ergab eine OR 1,6 ($p=0,04$) für dT1b und eine OR 1,3 ($p = 0,04$) für dT2-Tumore. (vgl. Kapitel 3.5). In der Pandemie stieg der Anteil der dT1b-Tumore von 8,7 auf 11,6 % ($p < 0,001$) und der Anteil der dT2-Tumore fiel von 36 auf 32,4 % ab ($p = 0,03$).

An eine BET sollte eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen werden. Diese mindestens 3-wöchige Radiotherapie könnte in der Pandemie die Entscheidung für eine Mastektomie begünstigt haben, da diese eine kurze Operationszeit und meist keine Intensivpflichtigkeit zur Folge hat. Hingegen sind die Patienten während der Radiotherapieserie durch häufigere Kontakte mit medizinischem Personal und in Wartebereichen einem höheren Covid-19-Infektionsrisiko ausgesetzt gewesen. Die Rate der Sofortrekonstruktion nach Mastektomie wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Dies sollten zukünftige Studien

berücksichtigen. Auch sollte untersucht werden, ob die Empfehlungen der Tumorkonferenzen bezüglich einer primären Mastektomie in der Pandemie vom vorpandemischen Zeitraum abweichend erfolgten.

4.4 Chemo-, Hormon- und Radiotherapien während der Pandemie

In der Pandemie stieg die Rate der neoadjuvanten Chemotherapien an den Stuttgarter Brustzentren signifikant von 55,1 % auf 61,9 % ($p = 0,004$) an, die adjuvante Chemotherapie sank von 36,9 % auf 32,2 % ($p = 0,043$) ab. Die Wahrscheinlichkeit, während der Pandemie eine NACT zu erhalten, veränderte sich für kein UICC-Stadium signifikant, ergab jedoch für das UICC I-Stadium eine OR 1,45 ($p = 0,07$) (s. Kap. 3.6).

Die adjuvante Hormontherapie sank von 88,5 % auf 84,5 % in der Pandemie ($p = 0,002$). Die neoadjuvante Hormontherapie umfasste über 6 Jahre nur 58 dokumentierte Fälle, davon 2021 29 Fälle, wobei diese 29 Fälle verschiedene endokrine Therapien und nicht nur echte neoadjuvante endokrine Therapien über mehrere Wochen beinhalteten.

Viele Studien fanden einen Anstieg der neoadjuvanten Therapie während der Pandemie, der auch die aktuellen AGO-Leitlinien widerspiegelt. So berichteten Malmgren et al. (2023) von einem steigenden Anteil der NACT von 33% im Jahr 2019 auf 38 % in den Jahren 2020/21. Ejikelboon et al. (2022) untersuchten das Pandemiejahr in verschiedenen Abschnitten und je nach Phase stieg die NACT ebenfalls an. Mit Verweis auf die Studie von Lee et al. (2020) erklärten die Autoren das Ergebnis damit, dass unter einer Chemotherapie keine erhöhte Mortalität bei einer Covid 19-Infektion zu erwarten sei.

Bei Toss et al. (2021) sowie Tonneson et al. (2022) stiegen die neoadjuvanten Therapien in der Pandemie zwar ebenfalls an; dies war aber eher auf einen höheren Anteil an neoadjuvanten endokrinen Therapien und nur zu einem geringen Teil auf einen Anstieg der NACT zurückzuführen. Der Vorteil einer neoadjuvanten Therapie liegt in der Verkleinerung der Tumorgröße und der Überbrückung der Zeit bis zur geplanten Operation, was insbesondere bei den coronabedingten, reduzierten Operationsmöglichkeiten bei reduzierten Betten und Personal relevant gewesen sein dürfte. Eine Chemotherapie kann dagegen

ambulant in der Tagesklinik durchgeführt werden und ein großer Vorteil der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist die Möglichkeit der Tabletteneinnahme zu Hause.

Der Anteil der adjuvanten Radiotherapie erwies sich während der Pandemie mit einem Anteil von 95 % als unverändert. Schon Nagar et al. (2020) plädierten dafür, die adjuvante Radiotherapie nicht auszusetzen, da die ambulante Strahlentherapie unabhängig von der stationären Versorgung von Coronapatienten erfolge und eine Verzögerung der Bestrahlung von mehr als 8 Wochen nach der Operation eine Verdoppelung des Lokalrezidivrisikos zur Folge habe (Huang et al. 2003). Dagegen sahen Dietz et al. (2020) in ihrer allgemeinen Empfehlung für alle Bereiche der Mammakarzinomtherapien, bei HR positivem Mammakarzinom im Frühstadium kein Problem, die Radiotherapie bis 20 Wochen zu verschieben. Von der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) wurde bereits am 25.03.2020 die Individualisierung der Radiotherapie empfohlen mit medikamentöser Therapie vor der Radiotherapie oder Änderungen des Fraktionierungsschemas. Die von der AGO seit 2017 empfohlene hypofraktionierte Radiotherapie bei Mammakarzinom nach BET mit einer Therapiedauer von 3 statt 6 Wochen solle in der Pandemie mehr Berücksichtigung finden. In der Studie von Perez et al. (2023) fiel die absolute Zahl der durchgeführten adjuvanten Radiotherapieserien von 2019 (n = 769) zu 2020/21 (n= 743/754) und stieg im Jahr 2022 überproportional auf 896 Patienten.

Insgesamt zeigte sich an den in der vorliegenden Studie untersuchten Brustzentren ein Anstieg der neoadjuvanten Therapie, was den jährlich aktualisierten Empfehlungen der AGO entspricht; der Abfall der Zahlen der adjuvanten Therapie ist reziprok dazu zu sehen. Bei der Versorgung der Patienten durch eine adjuvante Radiotherapie zeigten sich nur prozentuale Veränderungen, die die veränderten absoluten Fallzahlen widerspiegeln.

4.5 Zeitintervall zwischen Diagnose und Therapiebeginn während der Pandemie

In den untersuchten Daten der Stuttgarter Brustzentren betrug die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie vor der Pandemie 21 Tage und

während der Pandemie 23 Tage (logRank = 0,3). Aufgeschlüsselt nach einzelnen Jahren 2016-2021 betrug der Median 18, 19, 22 bzw. 23 Tage vor der Pandemie und 22 und 24 Tage während der Pandemie. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Operation unterschied sich mit 20 Tage vor und 22 Tage in der Pandemie wenig, was statistisch signifikant ($p = 0,009$), aber klinisch irrelevant ist. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Jahren 2016 bis 2021 betrug der Median 16, 16, 21 bzw. 23 Tage vor der Pandemie und 21 und 22 Tage während der Pandemie.

In den mit 82 bzw. 90 Patienten umfassenden recht kleinen Kohorten von Kapp et al. (2022) verlängerte sich der Zeitraum von der Diagnose bis zur ersten Therapie ebenfalls, und zwar von 14 auf 15 Tage. Toss et al. (2021) fanden dagegen bei einer kurzen Beobachtungszeit von Mai bis Juli 2020 zu Mai bis Juli 2019 eine minimale Verkürzung der Zeit von der Erstdiagnose bis zur Operation von 19,9 auf 18,3 Tage. Eine solch kurzfristige Verkürzung des Intervalls fand sich auch in den vorliegenden Daten; so sank dieses Zeitintervall auch an den hier untersuchten Brustzentren Jahr 2020 auf 22 Tage, von zuvor 23 Tage 2019. Möglicherweise lässt sich dies auf die Verschiebung anderer elektiver Operationen zurückführen, um die Operationen bei Brustkrebspatienten priorisiert durchzuführen, wie auch Ahmed (2020) eine Aufrechterhaltung der Brustchirurgie während der Pandemie forderte. Losurdo et al. (2022) untersuchten die Fälle an italienischen Brustzentren im Hinblick auf den Patientenanteil, der innerhalb 30 Tage nach Indikation operiert wurden. Der Prozentsatz stieg im Jahr 2020 auf 81,5 % (VII/20) und 82,9 % (X/20) im Vergleich zu 2019 mit 73,3 % (VII/19) und 80,7 % (X/19) ($p < 0,001$). Losurdo et al. betonten die Zusammenarbeit der italienischen Brustzentren, die für eine optimale Zusammenarbeit bei der Versorgung der Mammakarzinompatienten auch in Ausnahmezeiten sorgten. Milgrom et al. (2023) unterschieden anhand dieses Zeitintervalls die folgenden vier Phasen: vor Corona errechneten sie eine Zeit von der Diagnose bis zur Operation von 46 Tagen, im Lockdown von 73 Tagen, in einer „Erholungsphase“ von 55 Tagen und im Jahr 2021 von 37 Tagen. Fancellu et al. (2020) errechneten eine Wartezeit von der histologischen

Diagnose bis zur Operation 2020 von 49,1 Tagen zu 46,4 Tagen vor der Pandemie.

Zu fragen ist, ob die in den vorliegenden Daten dokumentierte leichte Verzögerung des Therapiebeginns während der Pandemie von klinischer Relevanz gewesen sein könnte. In der Literatur gab es immer wieder Versuche, das Tumorwachstum zeitlich zu erfassen. Außerdem wurde angestrebt, die maximal vertretbare Zeitdauer festzulegen, bis ein Brustkrebs-Patient eine Operation, Chemo- oder Radiotherapie erhalten haben sollte, damit kein Nachteil im Krankheitsverlauf entsteht. Bleicher (2018) beabsichtigte in seinem systematischen Review, ein kritisches Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Therapie zu identifizieren, ab dem ein negativer Einfluss auf das krankheitsfreie, krankheitsspezifische und Gesamtüberleben besteht. Eine feste Größe der Tumorverdoppelungszeit war nach Studierendurchsicht nicht gegeben. Im Median gab Bleicher eine Tumorverdoppelungszeit von 45 bis 260 Tagen, bei einer absoluten Spanne von 2 bis 7.051 Tagen an. Er kam zu dem Ergebnis, dass eine Operation innerhalb von 90 Tagen nach der Diagnose, eine Chemotherapie innerhalb von 120 Tagen und eine Radiotherapie, falls eine Chemotherapie verabreicht worden war, innerhalb von 365 Tagen durchgeführt werden sollte. Unter Zugrundelegung dieser Zeiträume bestand an den Stuttgarter Brustzentren zu keiner Zeit eine Gefährdung der Patienten durch eine Zeitverzögerung von der Erstdiagnose bis zur ersten Therapie oder Operation. Auch wurden die Kriterien von Onkozeit (s. Online-Quellen) erfüllt, die eine Operation und ab 2024 eine Therapie innerhalb von 22 Tagen vorsieht.

4.6 Methodendiskussion / Limitationen und Vorzüge der vorliegenden Studie

Ein wesentlicher Vorzug der vorliegenden Studie ergibt sich aus der Größe des Datensatzes, der damit über das Aussagepotenzial anderer Arbeiten hinausgeht. Damit wird eine wichtige Lücke im Kenntnisstand – insbesondere zur Situation von Mammakarzinompatienten während der Coronapandemie in Deutschland – geschlossen.

Die Multicenter-Studie wurde an mehreren Brustzentren in einem Ballungsgebiet durchgeführt, sodass die Patienten bei Symptomen wahrscheinlich geringe Schwierigkeiten hatten, medizinische Hilfe zu finden. Inwieweit die dokumentierten Ergebnisse auf andere, insbesondere ländlichere Gebiete übertragbar sind, muss sich in zukünftigen Studien erweisen. Die Ergebnisse sind nicht zwingend auf Gebiete mit weniger medizinischen Leistungserbringern zu übertragen.

Auch wurden, nach Angaben der hiesigen Kliniker, alle Operationen zurückgestellt, bei schätzungsweise 10 % der Operationskapazität während des ersten Lockdowns. Priorisiert wurden neben akuten Notfällen, die Karzinomoperationen und insbesondere die Mammakarzinompatienten. Möglicherweise kann auch dies nicht für ganz Deutschland verallgemeinert werden. Methodisch einschränkend ist hier anzumerken, dass in der vorliegenden Studie bei der Analyse der Operationen nur brusterhaltende Verfahren und Mastektomien betrachtet wurden.

Die vorliegende Studie machte keine Aussage über primär und sekundär rekonstruktive Operationen und postoperative Komplikationen sowie die Dauer des stationären Aufenthaltes. Für ein vollständigeres Bild pandemiebedingter Konsequenzen für die Therapie von Mamma-Ca-Patienten wären entsprechende weiterführende Studien lohnend.

Die Dokumentation der neoadjuvanten Hormontherapie war in der vorliegenden Studie unvollständig, was die erzielten Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung: Der Kenntnisstand zur Versorgung von Mamma-Ca-Patienten während der Corona-Pandemie ist defizitär. Die Zielsetzung der geplanten Doktorarbeit war zu prüfen, ob sich eine pandemiebedingte Modifikation in der onkologischen Behandlung dieser Patienten nachweisen lässt und diese gegebenenfalls zu spezifizieren und auf ihre klinische Relevanz zu beurteilen.

Patienten und Methoden: In die vorliegende Arbeit wurden Datensätze von 6.330 Brustkrebspatienten aus vier Stuttgarter Brustzentren eingeschlossen, die entweder einem vorpandemischen Behandlungszeitraum (2016-19) oder einem pandemischen Zeitraum (2020-21) zugeordnet wurden. Analysiert wurden Veränderungen in der Patientenanzahl, in den Brustkrebsstadien, der Mastektomie rate bei vergleichbaren Tumorstadien, der Auswahl der neoadjuvanten und adjuvanten Chemo-, Hormon- und Radiotherapie sowie der Zeit zwischen Diagnose und erster Therapie. Die statistische Auswertung erfolgte in SPSS und in R (Inzidenzrechnung).

Ergebnisse: Die Fallzahlen an den Brustzentren sanken in der Pandemie signifikant ab von 4.349 auf 1.981 Fälle. Die Inzidenzen betrugen in den Jahren 2016-19 zwischen 103,5 und 112,4 und fielen in der Pandemie 2020 auf 97,8, um 2021 auf 108,2 wieder anzusteigen. Unter Berücksichtigung des kategorialen Alters sank die Patientenanzahl in der Altersgruppe unter 50 Jahre und über 69 Jahre signifikant ab, in der MG-Screeninggruppe mit 50-69 Jahre dagegen nicht signifikant. Zudem veränderten sich pandemiebedingt die Anteile der UICC I- und II- Stadien signifikant. Das UICC I-Stadium stieg in der Pandemie von 34 auf 39 % ($p = 0,001$) und das UICC II- Stadium fiel von 37 auf 35 % ($p = 0,007$). Das dT1b-Stadium mit einem Tumordurchmesser von 5 bis 10 mm stieg signifikant ($p < 0,001$) von 9 auf 12 % an, während der Patientenanteil mit Befall der regionären Lymphknoten und Metastasierung sank. Adjustiert nach dem Alter betrug während der Pandemie die OR 1,3 ($p = 0,025$), im UICC II- Stadium eine Mastektomie zu erhalten (Tabelle 43). Das heißt, dass diese Subgruppe während der Coronapandemie signifikant häufiger eine Mastektomie erhielt.

Für alle anderen UICC- Stadien war die OR nicht signifikant verändert. Die Rate der neoadjuvanten Chemotherapie erhöhte sich von 55 auf 62 % der Gesamtkohorte ($p = 0,004$), während die adjuvante Chemotherapie sank (37 auf 32 %, $p=0,04$). Die neoadjuvante Hormontherapie wurde wegen zu geringer Fallzahl von der Analyse ausgeschlossen. Die adjuvante Hormontherapie fiel von 89 auf 85 % ($p= 0,002$). Die adjuvante Radiotherapie zeigte keine Veränderung. Das Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose und der ersten Therapie oder der ersten Operation stieg in der Pandemie im Median um 2 Tage von 21 auf 23 Tage bzw. 20 auf 22 Tage. Die Brustzentren verzeichneten in der Pandemie einen Abfall der Patientenzahlen, was der landes- und bundesweit gesunkenen Inzidenz im Jahr 2020 entspricht. Der Anstieg von fortgeschrittenen Brustkrebsstadien, wie in internationalen Studien publiziert, konnte nicht bestätigt werden. Die Wahl einer radikaleren Operationsoption in Form einer Mastektomie konnte nur im UICC II-Stadium nachgewiesen werden. Der an den untersuchten Daten nachweisbare Anstieg der neoadjuvanten Chemotherapie bestätigt zudem die internationalen Belege für eine pandemiebedingte Bevorzugung neoadjuvanter Therapien. Die Analyse der neoadjuvanten Hormontherapie bedarf weiterführender Studien. Das Zeitintervall zwischen der Diagnose und der ersten Therapie oder der ersten Operation verzögerte sich in der Pandemie im Median um 2 Tage, was für die Patienten keine medizinisch relevanten Nachteile bedeuten dürfte.

Im Fazit kann resümiert werden, dass das Mammographiescreening während der Pandemie erfolgreich aufrechterhalten wurde, was zudem den Anstieg der frühen, nicht tastbaren T1N0-Stadien erklärt. Über alle Altersgruppen kam es zu einer Verzögerung der fortgeschrittenen, palpablen Stadien. Die Kliniken mit zertifizierten Brustzentren stellten durch Triage die operative Versorgung sicher. Eine statistisch signifikant erhöhte Mastektomierate konnte in einer Subgruppe nachgewiesen werden (Tabelle 43); für die Gesamtgruppe ist jedoch kein klinisch relevanter Anstieg zu erkennen. Die mit den Krebsberatungsstellen (Heidelberg, Stuttgart) kommunizierte Sorge bzgl. des Einsatzes unnötig aggressiver operativer Maßnahmen zur Vermeidung adjuvanter Strahlentherapien konnte diese retrospektive Kohortenstudie nicht nachweisen. In den untersuchten

Kohorten ließen sich die Einflüsse der aktuellen AGO-Leitlinien ablesen, insbesondere in Form zunehmender neoadjuvanter Therapien. Krebsregister- und Kohortenstudien betrachten jährliche Erfassungszeiträume, damit die Ergebnisse u.a. in Zertifizierungsprozessen abgebildet werden können. Zudem werden lange Nachbeobachtungszeiträume über 5, 10 und 20 Jahre benötigt, um mögliche Effekte einer verzögerten Diagnostik und geänderter therapeutischer Maßnahmen auf die Prognose und Heilungschancen der Patienten nachzuweisen.

6. Literaturverzeichnis

- Ahmed, M. „Optimizing breast cancer surgery during the COVID-19 pandemic “. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 18. September 2020, 1–3. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01160-6>.
- Al-Shamsi, Humaid O., Waleed Alhazzani, Ahmad Alhurairi, Eric A. Coomes, Roy F. Chemaly, Meshari Almuhanha, Robert A. Wolff, u. a. „A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group “. *The Oncologist* 25, Nr. 6 (Juni 2020): e936–45. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>.
- Arnold, Melina, Eileen Morgan, Harriet Rungay, Allini Mafra, Deependra Singh, Mathieu Laversanne, Jerome Vignat, u. a. „Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040“. *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology* 66 (2. September 2022): 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>.
- Bauerfeind, I. (Ed.). (2021). *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag.
- Bäuerle, Alexander, Martin Teufel, Venja Musche, Benjamin Weismüller, Hannah Kohler, Madeleine Hetkamp, Nora Dörrie, Adam Schweda, und Eva-Maria Skoda. „Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany “. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 13. Juli 2020, fdaa106. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa106>.
- Bleicher, Richard J. „Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment “. *Annals of surgical oncology* 25, Nr. 10 (Oktober 2018): 2829–38. (PMID – 29968031)
- Bonadio, Renata Colombo, Ana Paula Messias, Otavio Augusto Moreira, Leticia Vecchi Leis, Bruna Zanin Orsi, Laura Testa, und Maria Del Pilar Estevez-Diz. „Impact of the COVID-19 pandemic on breast and cervical cancer stage at diagnosis in Brazil “. *ecancermedicalscience* 15 (4. Oktober 2021): 1299. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1299>.
- Cairns, Ashley, V. Morgan Jones, Kelly Cronin, Margaret Yocobozzi, Clifford Howard, Nadja Lesko, Akiko Chiba, und Marissa Howard-McNatt. „Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Screening and Operative Treatment “. *The American Surgeon* 88, Nr. 6 (Juni 2022): 1051–53. <https://doi.org/10.1177/00031348221087920>.
- Caswell-Jin, Jennifer L., Maryam N. Shafae, Lan Xiao, Mina Liu, Esther M. John, Melissa L. Bondy, und Allison W. Kurian. „Breast cancer diagnosis and treatment during the COVID-19 pandemic in a nationwide, insured population “. *Breast Cancer Research and Treatment* 194, Nr. 2 (2022): 475–82. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06634-z>.
- Coles, C.E., C. Aristei, J. Bliss, L. Boersma, A.M. Brunt, S. Chatterjee, G. Hanna, u. a. „International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic “. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 32, Nr. 5 (Mai 2020): 279–81. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>.

- Curigliano, Giuseppe, Maria Joao Cardoso, Philip Poortmans, Oreste Gentilini, Gabriella Pravettoni, Ketti Mazzocco, Nehmat Houssami, Olivia Pagani, Elzbieta Senkus, und Fatima Cardoso. „Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic “. *The Breast: official journal of the European Society of Mastology* 52 (16. April 2020): 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.04.006>.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft Für Gynäkologie Und Geburtshilfe (2020) S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf. Zugegriffen: 06. Eijkelboom, Anouk H., Linda de Munck, Marie-Jeanne T. F. D. Vrancken Peeters, Mireille J. M. Broeders, Luc J. A. Strobbe, Monique E. M. M. Bos, Marjanka K. Schmidt, u. a. „Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study “. *Journal of Hematology & Oncology* 14 (17. April 2021): 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01073-7>.
- Dietz, Jill R., Meena S. Moran, Steven J. Isakoff, Scott H. Kurtzman, Shawna C. Willey, Harold J. Burstein, Richard J. Bleicher, u. a. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium “. *Breast Cancer Research and Treatment* 181, Nr. 3 (2020): 487–97. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05644-z>.
- Dowsett, Mitch, Ian E. Smith, Stephen R. Ebbs, J. Michael Dixon, Anthony Skene, Roger A'Hern, Janine Salter, u. a. „Prognostic Value of Ki67 Expression after Short-Term Presurgical Endocrine Therapy for Primary Breast Cancer “. *Journal of the National Cancer Institute* 99, Nr. 2 (17. Januar 2007): 167–70. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk020>.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). „Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials “. *Lancet (London, England)* 365, Nr. 9472 (14. Mai 2005): 1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0).
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). „Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials “. *Lancet (London, England)* 383, Nr. 9935 (20. Juni 2014): 2127–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- EBCTCG „Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials “. *Lancet* 378, Nr. 9804 (12. November 2011): 1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- Eijkelboom, Anouk H., Linda de Munck, Marie-Jeanne T. F. D. Vrancken Peeters, Mireille J. M. Broeders, Luc J. A. Strobbe, Monique E. M. M. Bos, Marjanka K. Schmidt, u. a. „Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study “. *Journal of Hematology & Oncology* 14 (17. April 2021): 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01073-7>.

- Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410.
- ESMO. „ESMO Management and Treatment Adapted Recommendations in the COVID-19 Era: Breast Cancer “. Zugegriffen 29. März 2024. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>. Fancellu, Alessandro, Valeria Sanna, Corrado Rubino, Maria Laura Ariu, Claudia Piredda, Gian Quirico Piana, Pietrina Cottu, u. a. „The COVID-19 Outbreak May Be Associated to a Reduced Level of Care for Breast Cancer. A Comparative Study with the Pre-COVID Era in an Italian Breast Unit “. *Healthcare* 8, Nr. 4 (11. November 2020): 474. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040474>.
- Fisher, B., C. Redmond, E. R. Fisher, und R. Caplan. „Relative Worth of Estrogen or Progesterone Receptor and Pathologic Characteristics of Differentiation as Indicators of Prognosis in Node Negative Breast Cancer Patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 6, Nr. 7 (Juli 1988): 1076–87. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.7.1076>.
- Gasparri, Maria Luisa, Oreste Davide Gentilini, Diana Lueftner, Thorsten Kuehn, Orit Kaidar-Person, und Philip Poortmans. „Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: An international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST) “. *The Breast: official journal of the European Society of Mastology* 52 (29. Mai 2020): 110–15. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.05.006>.
- Gathani, Toral, David Dodwell, und Kieran Horgan. „The impact of the first 2 years of the COVID-19 pandemic on breast cancer diagnoses: a population-based study in England “. *British Journal of Cancer* 128, Nr. 3 (2. Februar 2023): 481–83. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02054-4>.
- Goldhirsch, A., W.C. Wood, A.S. Coates, R.D. Gelber, B. Thürlimann, und H.-J. Senn. „Strategies for Subtypes—Dealing with the Diversity of Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011“. *Annals of Oncology* 22, Nr. 8 (August 2011): 1736–47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
- Guével, Etienne, Sonia Priou, Guillaume Lamé, Johanna Wassermann, Romain Bey, Catherine Uzan, Gilles Chatellier, u. a. „Impact of the COVID-19 pandemic on clinical presentation, treatments, and outcomes of new breast cancer patients: A retrospective multicenter cohort study “. *Cancer Medicine* 12, Nr. 22 (1. November 2023): 20918–29. <https://doi.org/10.1002/cam4.6637>.
- Harbeck, Nadia. „Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer “. *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology* 62, Nr. Suppl 1 (19. Januar 2022): S12–16. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.006>.
- Hölzel, Dieter, Gabriele Schubert-Fritschle, und Jutta Engel. „Estimation of the Risk of Progression of Breast Cancer After the COVID-19 Lockdown “. *Deutsches Arzteblatt International* 119, Nr. 20 (20. Mai 2022): 368–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0165>.

- Huang, Jenny, Lisa Barbera, Melissa Brouwers, George Browman, und William J. Mackillop. „Does Delay in Starting Treatment Affect the Outcomes of Radiotherapy? A Systematic Review “. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, Nr. 3 (1. Februar 2003): 555–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.171>.
- Kaltofen, Till, Friederike Hagemann, Nadia Harbeck, Rachel Wuerstlein, Bernd Peter Kost, Alexander Burges, Sven Mahner, und Fabian Trillsch. „Changes in gynecologic and breast cancer diagnoses during the first wave of the COVID-19 pandemic: analysis from a tertiary academic gynecologic center in Germany “. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 7. September 2021, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06211-7>.
- Katalinic, Alexander, Nora Eisemann, Klaus Kraywinkel, Maria R. Nofzt, und Joachim Hübner. „Breast Cancer Incidence and Mortality before and after Implementation of the German Mammography Screening Program“. *International Journal of Cancer* 147, Nr. 3 (1. August 2020): 709–18. <https://doi.org/10.1002/ijc.32767>.
- Lai, Alvina G, Laura Pasea, Amitava Banerjee, Geoff Hall, Spiros Denaxas, Wai Hoong Chang, Michail Katsoulis, u. a. „Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study“. *BMJ Open* 10, Nr. 11 (17. November 2020): e043828. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043828>.
- Lee, Lennard YW, Jean-Baptiste Cazier, Vasileios Angelis, Roland Arnold, Vartika Bisht, Naomi A Campton, Julia Chackathayil, u. a. „COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study “. *Lancet (London, England)* 395, Nr. 10241 (2020): 1919–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9).
- Leitlinien Onkologie der AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge. AWMF Register-Nr. 032-045OL, Klasse S3, Stand 2017.)
- Losurdo, Agnese, Andrea Vittorio Emanuele Lisa, Mariano Tomatis, Antonio Ponti, Stefania Montemezzi, Elisabetta Bonzano, und Lucio Fortunato. „Highly specialized Breast Centers did not experience delay of care during COVID-19 pandemic in Italy: the Senonetwork experience“. *Breast Cancer Research and Treatment* 196, Nr. 1 (2022): 87–95. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06694-1>.
- Losurdo, Pasquale, Natasa Samardzic, Francesca Di Lenarda, Nicolò de Manzini, Fabiola Giudici, und Marina Bortul. „The real-world impact of breast and colorectal cancer surgery during the SARS-CoV-2 pandemic “. *Updates in Surgery* 74, Nr. 3 (2022): 1063–72. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01212-2>.
- Maaren, Marissa C van, Reini W Bretveld, Jan J Jobsen, Renske K Veenstra, Catharina GM Groothuis-Oudshoorn, Hendrik Struikmans, John H Maduro, Luc JA Strobbe, Philip MP Poortmans, und Sabine Siesling. „The influence of timing of radiation therapy following breast-conserving surgery on 10-year disease-free survival “. *British Journal of Cancer* 117, Nr. 2 (11. Juli 2017): 1
- Malmgren, Judith A., Boya Guo, Mary K. Atwood, Paula Hallam, Laura A. Roberts, und Henry G. Kaplan. „COVID-19 related change in breast cancer diagnosis, stage,

- treatment, and case volume: 2019–2021“. *Breast Cancer Research and Treatment* 202, Nr. 1 (2023): 105–15. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06962-8>.
- Milgrom, Zheng Z., Daniel P. Milgrom, Yan Han, Siu L. Hui, David A. Haggstrom, Carla S. Fisher, und Eneida A. Mendonca. „Breast Cancer Screening, Diagnosis, and Surgery during the Pre- and Peri-Pandemic: Experience of Patients in a Statewide Health Information Exchange “. *Annals of Surgical Oncology* 30, Nr. 5 (Mai 2023): 2883–94. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13119-w>.
- Nagar, Himanshu, und Silvia C. Formenti. „Cancer and COVID-19 - Potentially Deleterious Effects of Delaying Radiotherapy “. *Nature Reviews. Clinical Oncology* 17, Nr. 6 (Juni 2020): 332–34. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0375-1>.
- Nekljudova, Valentina, Sibylle Loibl, Gunter von Minckwitz, Andreas Schneeweiss, Stefan Glück, Richard Crane, Huiling Li, und Xiaolong Luo. „Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC)“. *Contemporary Clinical Trials* 71 (1. August 2018): 194–98. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.06.016>.
- Niedzwiedz, Claire L, Michael James Green, Michaela Benzeval, Desmond Campbell, Peter Craig, Evangelia Demou, Alastair Leyland, u. a. „Mental health and health behaviours before and during the initial phase of the COVID-19 lockdown: longitudinal analyses of the UK Household Longitudinal Study “. *Journal of Epidemiology and Community Health* 75, Nr. 3 (März 2021): 224–31. <https://doi.org/10.1136/jech-2020-215060>.
- Nielsen, TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Dowsett M, Hayes DF. Bewertung von Ki67 bei Brustkrebs: Aktualisierte Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe Ki67 bei Brustkrebs. 2021 Jul 1;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201. PMID: 33369635; PMCID: PMC8487652.
- Pérez, E. Martínez, H. Pérez Montero, J. González Viguera, M. Arangüena Peñacoba, M. Nuñez Fernández, M. Stefanovic, M. Laplana Torres, u. a. „Increase in the Number of Adjuvant Radiotherapy Treatments in Breast Cancer Patients in 2022: Effect of COVID-19 Pandemic? “. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 25, Nr. 12 (Dezember 2023): 3565–66. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03201-w>.
- Peters, Annette, Susanne Rospleszcz, Karin H. Greiser, Marco Dallavalle, und Klaus Berger*. „The Impact of the COVID-19 Pandemic on Self-Reported Health “. *Deutsches Ärzteblatt International* 117, Nr. 50 (Dezember 2020): 861–67. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0861>.
- Petrelli, Fausto, G. Viale, M. Cabiddu, und S. Barni. „Prognostic Value of Different Cut-off Levels of Ki-67 in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 64,196 Patients“. *Breast Cancer Research and Treatment* 153, Nr. 3 (Oktober 2015): 477–91. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>.
- Rubenstein, Robyn N., Carrie S. Stern, Ethan L. Plotsker, Kathryn Haglich, Audree B. Tadros, Babak J. Mehrara, Evan Matros, und Jonas A. Nelson. „Effects of COVID-19 on Mastectomy and Breast Reconstruction Rates: A National

- Surgical Sample “. *Journal of Surgical Oncology* 126, Nr. 2 (August 2022): 205–13. <https://doi.org/10.1002/jso.26889>.
- Schoonbeek, Rosanne C., Dominique V. C. de Jel, Boukje A. C. van Dijk, Stefan M. Willems, Elisabeth Bloemena, Frank J. P. Hoebbers, Esther van Meerten, u. a. „Fewer Head and Neck Cancer Diagnoses and Faster Treatment Initiation during COVID-19 in 2020: A Nationwide Population-Based Analysis “. *Radiotherapy and Oncology* 167 (1. Februar 2022): 42–48.
- Sørli, Therese, Charles M. Perou, Robert Tibshirani, Turid Aas, Stephanie Geisler, Hilde Johnsen, Trevor Hastie, u. a. „Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications “. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, Nr. 19 (11. September 2001): 10869–74. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>.
- Smith, Ian, John Robertson, Lucy Kilburn, Maggie Wilcox, Abigail Evans, Chris Holcombe, Kieran Horgan, u. a. „Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial “. *The Lancet. Oncology* 21, Nr. 11 (November 2020): 1443–54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30458-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30458-7).
- Tang, Annie, Elad Neeman, Brooke Vuong, Vignesh A. Arasu, Raymond Liu, Gillian E. Kuehner, Alison C. Savitz, u. a. „Care in the Time of COVID-19: Impact on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in a Large, Integrated Health Care System“. *Breast Cancer Research and Treatment* 191, Nr. 3 (Februar 2022): 665–75. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06468-1>.
- Tillmanns, Hanna, Schillinger, Gerhard, Dräther, Hendrik „Inanspruchnahme von Früherkennungsleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung durch AOK-Versicherte im Erwachsenenalter 2007 bis 2021“, 2022 . <https://doi.org/10.4126/FRL01-006438493>.
- Tonneson, Jennifer E., Tanya L. Hoskin, Courtney N. Day, Diane M. Durgan, Christina A. Dilater, und Judy C. Boughey. „Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management “. *Annals of Surgical Oncology*, 23. November 2021. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11088-6>.
- Toss, A., C. Isca, M. Venturelli, C. Nasso, G. Ficarra, V. Bellelli, C. Armocida, u. a. „Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era “. *ESMO Open* 6, Nr. 2 (12. Februar 2021): 100055. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100055>.
- Tran, Mélanie, Nora Brouard, Delphine Hequet, Roman Rouzier, und Lou Donval. „[Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer management: Experience of a French Comprehensive Cancer Center]“. *Bulletin Du Cancer* 109, Nr. 12 (Dezember 2022): 1236–44. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.09.004>.
- Untch M, Fasching PA, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Haidinger R, Huober J, Jackisch C, Janni W, Kolberg-Liedtke C, Krug D, Kühn T, Loibl S, Lüftner D, Müller V, Schneeweiss A, Thill M, Harbeck N, Thomssen C. Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: German Expert Opinions on the 17th International St. Gallen Consensus Conference. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 Jun;81(6):637-653. doi: 10.1055/A-1483-2782. Epub 2021 Mai 19. PMID: 34168378; PMCID: PMC8216767.

- Untch M, Fasching PA, et al.: Behandlung von Patienten mit frühem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens. *Senologie* 2021;18:163-181.
- Vanni, Gianluca, Marco Pellicciaro, Marco Materazzo, Valentina Bruno, Chiara Oldani, Chiar Adriana Pistolese, Chiara Buonomo, u. a. „Lockdown of Breast Cancer Screening for COVID-19: Possible Scenario “. *In Vivo* 34, Nr. 5 (3. September 2020): 3047–53. <https://doi.org/10.21873/invivo.12139>.
- Voigtländer, Sven, Amir Hakimhashemi, Elisabeth C. Inwald, Olaf Ortmann, Michael Gerken, Stefanie J. Klug, Monika Klinkhammer-Schalke, Martin Meyer, und Jacqueline Müller-Nordhorn. „The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Incidence and Treatment by Cancer Stage in Bavaria, Germany “. *Deutsches Ärzteblatt International* 118, Nr. 39 (Oktober 2021): 660–61. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0329>.
- Wächter, Werner; Altmann, Udo; Dudeck, Joachim W. „Kommunikationsstandard für den Datenaustausch in der Onkologie: Tumordokumentation mittels BDT Dtsch Arztl 1998; 95(25)
- Weedon-Fekjær, Harald, Bo H Lindqvist, Lars J Vatten, Odd O Aalen, und Steinar Tretli. „Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data “. *Breast Cancer Research: BCR* 10, Nr. 3 (2008): R41. <https://doi.org/10.1186/bcr2092>.

Online- Quellen:

- Ärzteblatt, Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches. „Pandemiefolgen in der Onkologie: Einbruch der Krebsdiagnosen alarmierend“. *Deutsches Ärzteblatt*, 17. Juni 2022. Zugegriffen 1. Juli 2023. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/225834/Pandemiefolgen-in-der-Onkologie-Einbruch-der-Krebsdiagnosen-alarmierend>.
- Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2. Zugegriffen 22. März 2024. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus>.
- „Eval-2021-Webversion.pdf“. Zugegriffen 29. Februar 2024. <https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/Eval-2021-Webversion.pdf>.
- „Geschaeftsbericht-2023_2024-01-10-2.pdf“. Zugegriffen 9. März 2024. https://fachservice.mammo-programm.de/download/geschaeftsberichte/Geschaeftsbericht-2023_2024-01-10-2.pdf.
- Goldhirsch et al. Strategies for subtypes. Dealing with the diversity. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2938414-5>. Letzter Zugriff am 8. Januar 2023.
- „Heindel et al. - 2022 - Digital breast tomosynthesis plus synthesised mamm.pdf“. Zugegriffen 9. März 2024. https://fachservice.mammo-programm.de/download/fachpublikation/Mammo-Report_Webversion-29-01-2024.pdf
- „How_to_use_TNM.pdf “. Zugegriffen 6. Januar 2023. https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf.

<https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era> 10. Mai 2020.

Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf. Zugriffen 9. März 2024. <https://www.mammography-screening.de/download/downloads/Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf>.

Jahresbericht-Evaluation-2020_3.pdf“. Zugriffen 27. Dezember 2023. https://newsroom.mammo-programm.de/download/fachpublikation/Jahresbericht-Evaluation-2020_3.pdf.

Krebsregister BW „Onlinebericht“. Zugriffen 4. März 2024. <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/overview/>.

„Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf“. Zugriffen 29. Februar 2024. https://www.krebsregister-bw.de/app/uploads/2023/05/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2022.pdf.

Lpb-bw.de_ Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg, „Corona in Baden-Württemberg“. Zugriffen 5. Januar 2024. <https://www.lpb-bw.de/corona-bw#c82893>

Mammographie-Screening: Ausweitung des Programms für Frauen von 70 bis 75 Jahren - Gemeinsamer Bundesausschuss“. Zugriffen 23. März 2024. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/krebsfrueherkennung/mammographie-screening-ausweitung/>.

Onkoziert: „eb_bz-L_faq_240124.pdf“. Zugriffen 23. Februar 2024. https://www.onkoziert.de/wordpress/wp-content/uploads/2024/01/eb_bz-L_faq_240124.pdf?v=16161726.

„RKI- RKI-Internetdatenbanken“. Zugriffen 3. März 2024. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Publikationen/Datenbanken/Internetdatenbanken_node.html.

„Statistisches Landesamt Baden-Württemberg“. Zugriffen 3. März 2024. <https://www.statistik-bw.de/>.

„Stellungnahme der ARO, DEGRO und des Berufsverbandes zur Strahlentherapie während der COVID- 19 Pandemie – Degro“. Zugriffen 9. Juni 2024. <https://www.degro.org/stellungnahme-der-aro-degro-und-des-berufsverbandes-zur-strahlentherapie-waehrend-der-covid-19-pandemie/>.

„WHO Western Pacific | World Health Organization “. Zugriffen 8. Januar 2022. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>.

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de /abfrage, Letzte Aktualisierung: 13.09.2022, Abrufdatum: 30.12.2022

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin im Marienhospital Stuttgart unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Thomas Hehr durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Chefarzt Prof. Dr. med. Thomas Hehr und Lena Bühler, Mitarbeiterin am Institut für Versorgungsforschung, Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart e.V.. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin Frau Dr. Feng, Institut für Biometrie der Universität Tübingen und nach Anleitung durch Lukas Streibl, Master-Mathematiker am Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart e.V. durch mich mittels SPSS. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 12.07.2024

Anhang

Tabelle 79: Altersstandardisierte Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen (Standardbevölkerung Europa) Anlage zu Diskussion Frage 1

	Inzidenz Brustzentren Stuttgart *	Inzidenz Stuttgart **	Raum BW **	Deutschland ***
2016	112,4	128,0	126,4	114,1
2017	103,5	118,1	124,0	112,4
2018	104,6	111,6	123,9	114,3
2019	105,4	117,6	124,3	118,7
2020	97,8	100,9	115,5	112,7
2021	108,2	119,3	124,0	Ende 2024 erw

Quellen: *nach Lukas Streibl Mathematiker am OSP Stuttgart, **Krebsregister BW (Krebsregister-bw.de), ***RKI (www.krebsdaten.de) (Robert. Koch Institut))

Um zu überprüfen, inwieweit diese Zusammenhänge auf das Lebensalter der Patienten

zurückzuführen ist, wurden die Fallzahlen in den einzelnen Altersgruppen im Verlauf der Jahre 2016 bis 2021 nach dT- Stadien überprüft. Dabei zeigte sich im ersten Pandemiejahr 2020 eine besonders starke Abnahme der Fallzahlen. Auffallend war die Abnahme der größeren Tumore, insbesondere in der Altersgruppe >69 Jahre.

Tabelle 80: Fallzahlen der dT-Stadien nach Altersgruppen in den Jahren 2016 bis 2021

Alter	dT	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Gesamt
<50	dTis	20	11	17	18	16	18	100
	dT1	100	76	81	92	82	68	499
	dT2	88	86	89	77	62	65	467
	dT3	16	13	14	13	11	11	78
	dT4	11	7	5	4	1	3	31
	Gesamt	235	193	206	204	172	165	1175
50-69	dTis	63	64	93	77	73	76	446
	dT1	248	260	248	248	248	237	1489
	dT2	157	146	153	158	118	140	872
	dT3	19	15	20	29	13	22	118

	dT4	16	24	16	21	8	12	97
	Gesamt	503	509	530	533	460	487	3022
>69	dTis	18	15	16	22	19	16	106
	dT1	110	102	105	136	106	104	663
	dT2	135	144	122	156	91	107	755
	dT3	23	25	27	22	19	15	131
	dT4	32	21	32	19	15	21	140
	Gesamt	318	307	302	355	250	263	1795

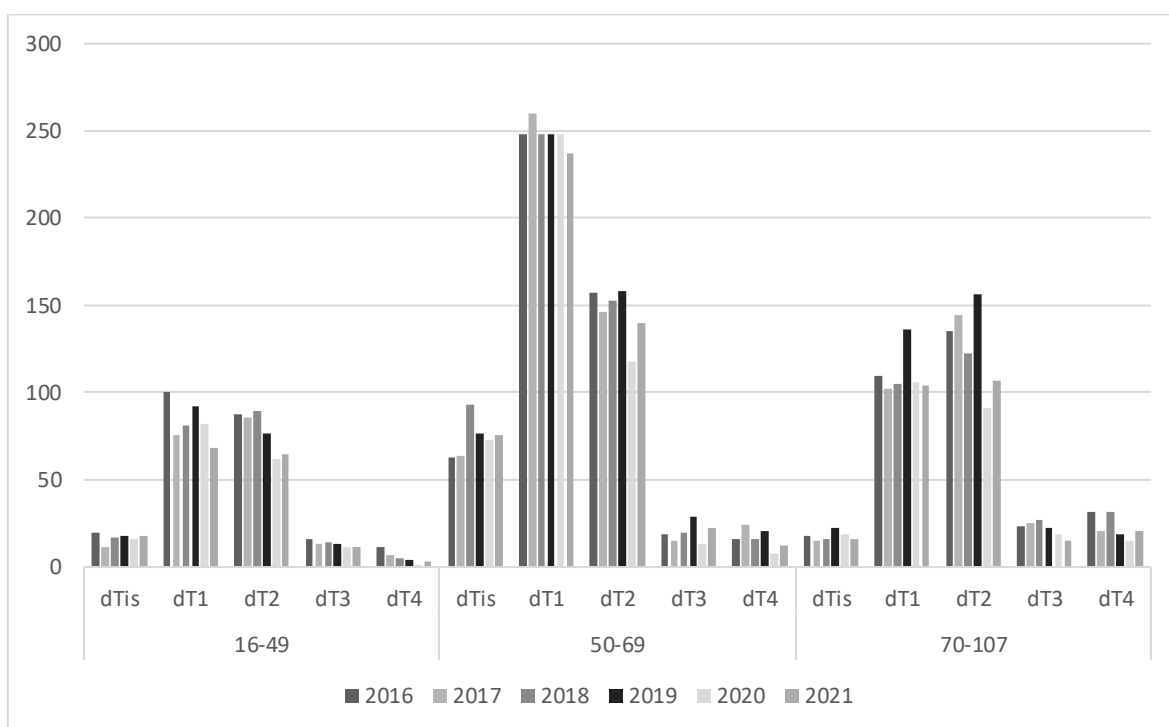


Abbildung 18: Fallzahlen der Stadien dTis bis dT4 in den Jahren 2016 bis 2021, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen 16-49 Jahre, 50- 69 Jahre und 70-107 Jahre

Tabelle 81: Binär logistische Regression BET

BET bei OP-Indikation Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate Alter als stetige Variable			
UICC	OR	KI (95%)	p
0	0,995	0,672-1,474	0,980
I	0,911	0,715-1,161	0,451
II	0,794	0,648-0,971	0,025

III	1,310	0,897-1,914	0,163
IV	1,069	0,437-2,610	0,884

BET in der Gesamtkohorte Faktor 2016-19 zu 2020-21, Kovariate Alter als stetige Variable			
UICC	OR	KI (95%)	p
0	1,066	0,727-1,562	0,745
I	0,855	0,684-1,069	0,169
II	0,819	0,676-0,992	0,041
III	1,273	0,881-1,837	0,198
IV	0,587	0,274-1,257	0,171

Tabelle 82: Altersstandardisierte Inzidenz Mammakarzinom bei Frauen (Standardbevölkerung Europa) Anlage zu Diskussion Frage 1

	Inzidenz Brustzentren Stuttgart *	Inzidenz Stuttgart **	Raum BW **	Deutschland ***
2016	112,4	128,0	126,4	114,1
2017	103,5	118,1	124,0	112,4
2018	104,6	111,6	123,9	114,3
2019	105,4	117,6	124,3	118,7
2020	97,8	100,9	115,5	112,7
2021	108,2	119,3	124,0	Sommer 24 ggf

Quellen: *nach Lukas Streibl Mathematiker am OSP Stuttgart , **Krebsregister BW (Krebsregister-bw.de), ***RKI (www.krebsdaten.de (Robert. Koch Institut))

Tabelle 83. Anlage zu Diskussion Frage 1

Jahr	Deutschland				Brustzentren Stuttgart***			
	Zielbevölkerung	Brustkrebsfälle bei Frauen In der Zielbevölkerung**	Durch Screening entdeckte Fälle*	Anteil	Zielbevölkerung*	Brustkrebsfälle bei Frauen In der Zielbevölkerung	Durch Screening entdeckte Fälle*	Anteil****
2016	5.697.224	32.265	16.649	51,6%	70.252	216 (187)	108 (107)	50,0% (57,2%)
2017	5.830.475	32.004	16.369	51,1%	71.120	213 (180)	75 (75)	35,2% (41,7%)
2018	5.930.942	33.098	17.377	52,5%	72.079	223 (187)	79 (79)	35,4% (42,2%)

2019	6.010.661	33.861	17.509	51,7%	72.788	210 (184)	86 (82)	41,0% (44,6%)
2020	6.054.101		16.096		73.245	206 (169)	63 (63)	30,6% (37,3%)
2021	6.071.090		18.837		73.606	232 (186)	73 (69)	31,5% (37,1%)

Quelle: <https://fachservice.mammo-programm.de/publikationen-und-stellungnahmen#evaluation>

**Quelle:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html

***Patienten aus dem Raum Stuttgart nach GKZ-Angabe bei Diagnose

****Quelle: <https://www.statistik-bw.de/BevoelkGebiet/Alter/01035260.tab?R=LA>

*****Zahlen bzw. Anteile in Klammern entsprechen den Zahlen bzw. Anteilen der durch Screening entdeckte Fälle, deren Diagnose nicht im Klinikum Stuttgart stattgefunden hat.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hehr für seine professionelle, stets den Überblick bewahrende, Unterstützung bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Onkologischen Schwerpunkts Lena Bühler, Lukas Streibl und Christine Stumpp für ihre große Hilfe, Geduld und Bereitschaft alle meine Fragen zu beantworten, sowie ihrem Chef Herrn Brinkmann, der mir den Datenzugang ermöglichte.

Besonderer Dank gilt auch PD Dr. Hofmann, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Marienhospital, der mich maßgeblich auf der Suche nach einer Doktorarbeit unterstützt hat.

Lebenslauf

Gelöscht aus Datenschutzgründen