

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln

Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas

**Dosisgrenzwerte der Milz:
Einfluss der Milzstrahlenbelastung auf
Überlebenszeit und Toxizität bei Patienten mit
Ösophaguskarzinom nach CROSS-Therapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Robin Akash Wilhelm Witt
aus München

promoviert am 06. Februar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. E. Celik
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. Dietlein

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Eren Celik

Herr Prof. Dr. med. Christian Baues

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten lagen in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln vor.

Die Erhebung der spezifischen Daten sowie deren Bewertung im Hinblick auf das Thema meiner Dissertation, die statistische Auswertung und Diskussion der Daten unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur wurden von mir selbst durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Leipzig, den 04.10.2025

Unterschrift:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. Eren Celik für die hervorragende Betreuung sowie die sorgfältige Korrektur meiner Dissertation bedanken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. med. Christian Baues für die exzellente Betreuung und die initiale Vergabe des Themas dieser Arbeit.

Danke, lieber Papa, dass du mich während meiner gesamten akademischen Laufbahn stets unterstützt hast und in allen Höhen und Tiefen an mich geglaubt hast.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Geschwistern Ganga und Nils. Ihr habt mir immer Mut zugesprochen und seid für mich eine unersetzliche Stütze. Ich werde immer für euch da sein, so wie ihr immer für mich da sein werdet.

Danke, liebe Anne, dass du mich nach so langer Zeit mit so viel Herzlichkeit empfangen und mir die Kraft gegeben hast, einen neuen Lebensabschnitt in Leipzig zu beginnen.

Danke auch, liebe Alina, lieber Micha und lieber Leo, dass ihr mich so herzlich in euer Zuhause aufgenommen habt.

Natürlich geht auch ein großes Dankeschön an alle Freunde und besonderen Menschen in München, Leipzig und Berlin, die mir in dieser Zeit so viel bedeutet haben und mein Leben bereichern.

Ein ganz besonderer Dank geht an Fritzi, die mich Tag für Tag motiviert und bis zur Fertigstellung unermüdlich unterstützt hat. Vielen Dank für deine Engelsgeduld – du bist ein ganz besonderer Mensch und wirst immer mein größter Rückhalt sein.

Abschließend möchte ich meiner Mutter danken – der stärksten Frau, die ich je kennenlernen durfte. Sie war die größte Kämpferin mit dem größten Herzen der Welt. Dein Mut, deine Liebe und deine Stärke werden für mich immer ein Vorbild bleiben.

Für Mama, Uday und Surya

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 9 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 11 |
| 2. EINLEITUNG | 13 |
| 2.1. Grundlagen der Strahlentherapie | 13 |
| 2.1.1. Planung und Dosimetrie | 13 |
| 2.1.2. Risiken und Nebenwirkungen | 14 |
| 2.2. Die Milz in der Strahlentherapie | 17 |
| 2.2.1. Anatomie und Funktion der Milz | 17 |
| 2.2.2. Milzassoziierte Toxizitäten und Nebenwirkungen | 19 |
| 2.2.2.1. Funktionsparameter der Milz und Diagnose einer Hyposplenie | 19 |
| 2.2.2.2. Hämatologische und klinische Toxizitäten bei Hyposplenie | 20 |
| 2.3. Das Ösophaguskarzinom | 26 |
| 2.3.1. Histopathologie und Epidemiologie | 26 |
| 2.3.2. Tumorstaging | 27 |
| 2.3.3. Therapieoptionen | 28 |
| 2.3.4. Cologne-Regressionsscore | 30 |
| 2.4. Radiochemotherapie nach CROSS-Protokoll | 30 |
| 2.4.1. CROSS – Therapieablauf und Vorteile | 30 |
| 2.4.2. Dosisbelastungsgrenzen und Komplikationen unter CROSS | 32 |
| 2.5. Zielsetzung | 35 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 37 |
| 3.1. Datenerhebung | 37 |
| 3.1.1. Patientenselektion | 37 |
| 3.1.2. Erhobene Patientendaten und Ösophaguskarzinom-Daten | 37 |
| 3.1.3. Definitionen der milz-spezifischen Parameter | 39 |
| 3.1.3.1. Klinische Toxizitäten und hämatologische Parameter | 39 |
| 3.1.3.2. Dosimetrische und volumetrische Parameter der Milz | 40 |
| 3.2. Datenanalyse und statistische Auswertung | 41 |
| 3.2.1. Allgemeines | 41 |
| 3.2.2. Deskriptive Statistik | 41 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.3. | Mittelwertvergleich zwischen den Testzeitpunkten | 42 |
| 3.2.4. | Korrelationsanalyse der Dosisvolumenparameter | 43 |
| 3.2.5. | Hazard Ratios und Überlebenszeitanalyse | 43 |
| 3.2.6. | Varianzanalyse der Subgruppen | 44 |
| 4. | ERGEBNISSE | 45 |
| 4.1. | Deskription des Patientenkollektivs | 45 |
| 4.1.1. | Karzinomdaten | 45 |
| 4.1.2. | Hämatologische Daten | 48 |
| 4.1.3. | Volumetrische Milzparameter | 53 |
| 4.1.4. | Dosimetrische Belastung der Milz | 54 |
| 4.2. | Korrelationsanalyse der Dosisvolumenparameter | 56 |
| 4.2.1. | Korrelation akuter hämatologischer Blutbildveränderungen nach RCT | 56 |
| 4.2.2. | Korrelation zu chronischen hämatologischen Blutbildveränderungen | 57 |
| 4.2.3. | Korrelation zu klinischen Toxizitäten und zum Milzvolumen | 57 |
| 4.3. | Überlebenszeitanalyse | 58 |
| 4.3.1. | Überleben (OS) des Gesamtkollektivs | 58 |
| 4.3.2. | Progressionsfreies Überleben (PFS) des Gesamtkollektivs | 59 |
| 4.3.3. | Cox-Regressionsanalyse signifikanter Prädiktoren auf das OS | 61 |
| 4.4. | Subgruppenbildung und Analyse des Faktors Milz V5 (%) | 61 |
| 4.4.1. | Überlebenszeitanalyse der Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Testung | 63 |
| 4.4.2. | Subgruppenanalyse V5 (%) auf das OS durch Cox-Regressionsanalyse | 64 |
| 4.4.3. | Subgruppenanalyse V5 (%) bezüglich PFS | 65 |
| 4.5. | Toxizitätenanalyse der Subgruppen V5 (%) Milz | 66 |
| 4.5.1. | Allgemeine Gruppenunterschiede innerhalb der Studienpopulation | 66 |
| 4.5.2. | Subgruppenanalyse klinischer Prädiktoren einer strahleninduzierten Hyposplenie/Asplenie sowie Milzvolumenveränderungen | 67 |
| 4.5.3. | Akute und chronische hämatotoxische Gruppenunterschiede | 68 |
| 5. | DISKUSSION | 70 |
| 5.1. | Gesamtüberleben und progressionsfreie Zeit im Vergleich | 70 |
| 5.2. | Dosisvolumenparameter Milz | 71 |
| 5.3. | Hämatologische Toxizitäten | 73 |
| 5.4. | Zusammenhang DVH der Milz und RIL | 75 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 5.5. | Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung und OS | 78 |
| 5.6. | Subgruppenanalyse V5 (%) | 80 |
| 5.7. | Milzvolumen | 82 |
| 5.8. | Limitationen | 83 |
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS | 85 |
| 7. | ANHANG | 93 |
| 7.1. | Abbildungsverzeichnis | 93 |
| 7.2. | Tabellenverzeichnis | 93 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|--|
| (%) | = relativ |
| (a) | = absolut |
| (r) | = Korrelationskoeffizient |
| 3D-CRT | = dreidimensionale konformale Radiotherapie |
| Abb. | = Abbildung |
| ACA | = Adenokarzinom |
| AE | = Adverse Event |
| AUC | = Area under the curve |
| CI | = Konfidenzintervall |
| CROSS | = Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study |
| CT | = Computer-Tomografie |
| cT | = klinisch ermitteltes Tumorstadium |
| CTCAE | = Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTV | = Clinical Target Volume |
| D_{\max} | = maximale Dosis |
| D_{mean} | = durchschnittliche Dosis |
| D_{median} | = mediane Dosis |
| D_{\min} | = minimale Dosis |
| DNA | = Desoxyribonukleinsäure |
| DVH | = Dosis-Volumen-Histogramm |
| FSU | = funktionelle Untergruppen |
| G | = Histopathologisches Grading |
| GEJ | = ösophago-gastraler Übergang |
| GTV | = Gross Tumor Volume |
| Gy | = Gray |
| Hb | = Hämoglobin |
| HR | = Hazard Ratio |
| ICRU | = International Commission on Radiation Units and Measurements |
| IMRT | = intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| ITV | = Internal Target Volume |
| KOF | = Körperoberfläche |
| Leuk | = Leukozyten |
| LK | = Lymphknoten |
| Lymph | = Lymphozyten |

| | |
|--------|--|
| M | = Metastasenstatus |
| MRT | = Magnetresonanztomografie |
| N | = Lymphknotenstatus |
| OAR | = Organ at Risk |
| OP | = Operation |
| OPSI | = overwhelming postsplenectomy infection |
| OR | = Odds Ratio |
| OS | = overall survival/Gesamtüberleben |
| PEC | = Plattenepithelkarzinom |
| PFS | = progression-free survival/progressionsfreies Überleben |
| PRV | = Planning Organ at Risk Volume |
| pT | = histopathologisch ermitteltes Tumorstadium |
| PTV | = Planning Target Volume |
| R | = Residualtumor |
| RCT | = Radiochemotherapie |
| RIL | = strahleninduzierte Lymphopenie |
| RILD | = Radiotherapy-induced Liver Disease |
| SD | = Standardabweichung |
| T | = Tumorstadium |
| Tab. | = Tabelle |
| TD5/5 | = Gesamtdosis einer 5 %-Komplikationsrate in 5 Jahren |
| TD50/5 | = Gesamtdosis einer 50 %-Komplikationsrate in 5 Jahren |
| Thr | = Thrombozyten |
| TNM | = Tumor-Node-Metastasis |
| UICC | = Union Internationale Contre le Cancer |
| V5 | = Volumen mit einer Strahlenbelastung von 5 Gy |
| V10 | = Volumen mit einer Strahlenbelastung von 10 Gy |
| V20 | = Volumen mit einer Strahlenbelastung von 20 Gy |
| V30 | = Volumen mit einer Strahlenbelastung von 30 Gy |
| VMAT | = Volumetric Modulated Arc Therapy |
| WHO | = World Health Organization |

1. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte diese Studie aufzeigen, dass die Milz im Rahmen der Radiotherapie bei Ösophaguskarzinomen eine beträchtliche Strahlendosis erfährt. Aktuelle Literaturdaten legen nahe, dass eine Bestrahlung der Milz mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. In mehreren Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Milzbestrahlung und dem Auftreten einer radiogeninduzierten Lymphopenie nachgewiesen werden. Zusätzlich wird eine erhöhte Lymphopenierate als unabhängiger Prädiktor mit einer Reduktion des Gesamtüberlebens assoziiert. Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich bei unserer Arbeit um die erste Studie, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Milzbestrahlung und einer signifikanten Verschlechterung des Gesamtüberlebens nachweisen konnte.

Wir konnten aufzeigen, dass die relative V5-Dosisbelastung der Milz ein signifikanter Faktor für das overall survival ist. Dabei sank das Gesamtüberleben mit Erhöhung des prozentualen Volumenanteils der Milz bei akzidenteller Bestrahlung durch 5 Gy.

In den nachfolgenden Subgruppenanalysen zur Ermittlung eines Dosisgrenzwertes des relativen V5 konnte bei einer Volumenüberschreitung von über 2/3 des relativen Milzvolumens ein deutlicher Abfall im Gesamtüberleben im Vergleich zu den Subgruppen mit niedriger Volumenbelastung aufgezeigt werden.

Das Sterberisiko stieg im Vergleich zur Referenzgruppe mit $< 1/3$ relativen V5 auf 119,7 % des ursprünglichen Risikos.

Es konnte dabei kein Einfluss der DVH-Parameter auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden.

Nach abgeschlossener Radiochemotherapie konnte eine generelle Volumenabnahme der Milz im Gesamtkollektiv beobachtet werden. Die Volumenreduktion korrelierte mit dem absoluten V5 und V10 der Milz, dennoch hatte die Verkleinerung der Milz in der weiteren Testung keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der anschließenden Toxizitätenanalyse konnten wir Anzeichen einer passageren milden funktionellen Hyposplenie nach Milzradiatio feststellen.

Unmittelbar nach Therapieende wurden signifikant mehr radiogen-induzierte Thrombopenien in Abhängigkeit von der relativen V5-Belastung dokumentiert.

Zusätzlich ließ sich eine Korrelation zwischen dem absoluten V5 und V10 mit einer Erhöhung des Hämoglobins nachweisen.

Beides könnte als Hinweis auf eine temporäre Milzfunktionsstörung der extramedullären Hämatopoese und der Erythrozytenmauserung gedeutet werden.

Dabei sprechen die primär niedrigen Ausprägungsgrade, das Ausbleiben von hochgradigen Formen der Toxizitäten und die Normalisierung der Werte nach 6 bis 12 Monaten gegen einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In den Testungen chronischer Blutbildveränderungen konnte eine Erniedrigung der Leukozyten in Abhängigkeit von der Milzbestrahlung aufgezeigt werden. Obgleich die Korrelation signifikant ausfiel, wurden erneut nur sehr wenige und milde Formen der Leukopenie dokumentiert.

Die in der Literatur häufig beschriebene radiogen-induzierte Lymphopenie bei der Milzbestrahlung konnte in unseren Ergebnissen weder akut noch chronisch bestätigt werden. Posttherapeutisch war ein genereller Abfall der Lymphozyten in der Studienpopulation zu erkennen. Dieser ließ sich nicht mit der Milzbestrahlung in Zusammenhang bringen und war insbesondere in Bezug auf das relative V5 nicht signifikant erniedrigt.

Auch zeigten sich im Nachsorgezeitraum keine relevanten Häufungen von vaskulären oder infektiösen Ereignissen in Abhängigkeit von der Milzdosis.

Letztlich konnten in dieser Arbeit keine hochgradigen hämatologischen oder klinischen Toxizitäten der Milz nachgewiesen werden, die die Reduktion des Gesamtüberlebens überzeugend erklären würden.

Wir empfehlen zukünftige Studien mit einem prospektiven, multizentrischen Studienansatz, um den Zusammenhang zwischen milzspezifischen Dosis-Volumen-Parametern und klinischen Endpunkten wie Infektionsraten und hämatologischen Parametern verlässlich untersuchen zu können. Diese Parameter konnten in der vorliegenden Studie aufgrund ihres retrospektiven Designs, insbesondere im langfristigen Verlauf, nur eingeschränkt erfasst werden.

Ferner sollten Folgestudien untersuchen, ob neben der CROSS-Therapie auch andere Bestrahlungsprotokolle des Ösophaguskarzinoms durch die Limitierung des relativen V5 einen Überlebensvorteil bieten. Des Weiteren sollte die V5-Dosisbeschränkung zusätzlich auf eine Übertragbarkeit auf andere Tumorentitäten geprüft werden.

Auf Grundlage unserer Ergebnisse empfehlen wir, die Milz als Risikoorgan (Organ at Risk, OAR) in der Strahlentherapie zu berücksichtigen. Darüber hinaus schlagen wir vor, in der klinischen Praxis das V5-Volumen der Milz zu begrenzen.

Idealerweise sollte das V5-Volumen nicht mehr als zwei Drittel des relativen Milzvolumens überschreiten.

Klinische Studienprotokolle und Leitlinien zur Strahlentherapie sollten die Konturierung der Milz verpflichtend vorsehen und ein Dosisziel nach dem ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable) formulieren.

2. Einleitung

2.1. Grundlagen der Strahlentherapie

2.1.1. Planung und Dosimetrie

Ein Grundprinzip der Strahlentherapie und Radioonkologie beruht darauf, Strukturen gezielt durch hochenergetische Strahlung zu eliminieren. Strahlensensibles Normalgewebe oder kritische Strukturen innerhalb des Strahlenfeldes, die nachweislich die strahleninduzierte Morbidität erhöhen und somit dosislimitierend wirken, nennt man „Organ at Risk“ (OAR). Es gilt, diese OAR bestmöglich in den jeweiligen Bestrahlungsplänen zu berücksichtigen und strahleninduzierte Folgeerscheinungen in den Strukturen zu vermeiden.^{1,2}

Für die Durchführung einer strahlentherapeutischen Behandlung wird für die Planung ein bildgebendes Verfahren zur Definition der zu bestrahlenden Volumina benötigt. Hierfür werden oft CT-Untersuchungen verwendet. Auch ein MRT oder andere diagnostische Bildgebungen sind möglich.

Erst die Konturierung der jeweiligen Strukturen in der Bildgebung ermöglicht die Berechnung der jeweiligen Volumina und folglich der Dosisverteilung. Wichtige Grundparameter einer jeden Bestrahlungsplanung sind die Gesamtdosis, die Anzahl der Fraktionen und die Dosis der einzelnen Fraktion. Die Energiedosis, also die pro Masse absorbierte Energie, wird in Gray (Gy) angegeben.

Nach dem Festlegen des Bestrahlungsplans muss dieser auf seine Effektivität und Dosisverteilung hin evaluiert werden. Ein wichtiges Mittel zur Einschätzung der Güte sind Dosis-Volumen-Histogramme (DVH). Die Histogramme erlauben eine separate Analyse und Beurteilung aller definierten Strukturen in Bezug auf ihre individuelle Dosis- und Volumenbelastung. So kann untersucht werden, ob die Zielstruktur ausreichend Dosis erhält und gleichzeitig Normalgewebe sowie OAR entsprechend geringen Dosen ausgesetzt sind.

Im Idealszenario entspricht dies einem maximalen Volumen bei maximaler Dosis im Tumorgewebe, während umliegende OAR möglichst niedrigen Strahlendosen in minimalen Volumina ausgesetzt werden. Wichtige Dosisparameter sind die Maximaldosis (D_{\max}), die minimale Dosis (D_{\min}), die mediane Dosis (D_{median}) und die mittlere Dosis (D_{mean}).

Zur exakten Beurteilung der jeweiligen Strahlenbelastung innerhalb der Volumina werden diese nach festgelegten Dosisbelastungen auf das jeweilige Volumen hin unterteilt. Dosis-Volumen-Parameter umfassen Kenngrößen wie V5, V10, V20 und V30. Sie beschreiben den Anteil des Volumens, der einer spezifischen Dosis in Gray ausgesetzt wurde. Die Dosis-Volumen-Parameter werden sowohl in Absolutwerten (Gy, cm^3) als auch in prozentualen Relativwerten angegeben.

Sie dienen der Beurteilung der Belastung von Risikoorganen sowie möglicher Toxizitäten und Nebenwirkungen.³

Das Ziel der Bestrahlungsplanung besteht stets darin, eine ausreichend hohe Dosis im Tumorgewebe zu verabreichen, um so die Zielstruktur idealerweise komplett zu zerstören. Gleichzeitig wird im gesunden Normalgewebe eine möglichst geringe Dosis geplant, damit sich das Gewebe von den Strahlenschäden regenerieren kann. In der Realität lässt sich trotz bester Planung nahezu nie eine Strahlenbelastung im Gesunden vermeiden.

Dies verdeutlicht den besonderen Schwierigkeitsgrad, ein Gleichgewicht zwischen einerseits aggressiver Therapie und andererseits der Schonung von umgebenden gesunden Strukturen zu gewährleisten.

2.1.2. Risiken und Nebenwirkungen

Analog zur Höhe der verabreichten Dosis und der entsprechenden Tumorsprechrates besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Dosishöhe und Nebenwirkungen im bestrahlten Normalgewebe. Mit zunehmender tatsächlicher Dosis im gesunden Gewebe steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von spezifischen Nebenwirkungen und Toxizitäten in den betroffenen Organen.

Das National Cancer Institute entwickelte die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) zur Klassifikation von Toxizitäten bei Tumorerkrankungen.⁴ Die CTCAE-Kriterien verwenden zur Definition nicht den Terminus Toxizität, sondern sprechen von unerwünschten Ereignissen (adverse events, AE). Diese AE sind ungünstige und/oder unerwartete Änderungen des klinischen Krankheitsbildes, die unabhängig vom Kausalzusammenhang auftreten. Unterteilt werden diese AE nach anatomischen oder pathophysiologischen Gruppen. Die jeweiligen AE werden dann weiter in 5 Schweregrade unterteilt.

Ausschlaggebend für das Auftreten eines AE sind in erster Linie die Bestrahlungsdosis und das Volumen des bestrahlten Normalgewebes. Weitere Faktoren können die Dosisrate, die Gesamtbehandlungszeit, eine zeitgleiche Chemotherapie und die Verwendung von Strahlenprotektoren/biologischen Modifiern sein. Ebenso spielt der zeitliche Abstand zwischen zwei Bestrahlungstherapien eine entscheidende Rolle. Patientenbezogene Faktoren sind bestehende Komorbiditäten, eine erblich bedingte erhöhte Strahlensensitivität, ein bereits vorbestrahltes Organ und das Patientenalter bei Therapie.³

Tabelle 1: allgemeine CTCAE-Schweregrad-Einteilung nach Version 5.0⁴

| CTCAE-Grading v5.0 | Description |
|--------------------|--|
| Grade 1 | Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. |
| Grade 2 | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*. |
| Grade 3 | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**. |
| Grade 4 | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. |
| Grade 5 | Death related to AE. |

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Grundsätzlich unterscheidet man akute von chronischen Toxizitäten. Akute Nebenwirkungen werden als solche bis zum 90. Tag nach Therapie definiert, chronische Nebenwirkungen ab dem 91. Tag nach Therapie. Chronische Nebenwirkungen können sich direkt oder aus einer akuten Toxizität heraus entwickeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ausprägung der akuten Toxizität oft keine Rückschlüsse auf Schweregrad, Dauer und Häufigkeit der chronischen Toxizität zulässt.⁵ Vielmehr werden erst ab gewissen Schwellen-Dosisbelastungen Organschäden klinisch manifest. Erschwerend hierbei ist, dass unterschiedliche Organe unterschiedlich hohe Schwellenwerte möglicher Toxizitäten besitzen. Folglich stellt sich die essenzielle Frage, wie hoch die maßgeblichen Dosis-Volumen-Schwellenwerte für jedes einzelne Organ oder Gewebe sind.

Vorlage der Dosis-Volumen-Grenzwerte war das 1991 veröffentlichte „Emami-Paper“.⁶ Zum ersten Mal wurden hier trotz damals fehlender klinischer Daten Strahlentoleranzdosen für Organe auf Basis von klinischer Erfahrung und Meinungen festgelegt und publiziert. In der Studie wurden Toleranzgrenzen für diverse Organe untersucht, wobei diese entweder zu einem Drittel, zwei Dritteln oder vollständig bestrahlt wurden. Es wurden jeweils zwei Strahlendosen für jede Volumeneinheit aufgezeichnet. Zum einen TD 5/5, die 5 % Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in 5 Jahren, und zum anderen TD50/5, die 50 % Wahrscheinlichkeit einer Komplikation in 5 Jahren.

Mit dem Ziel einer klinisch besser anwendbaren und aktuelleren Datenbank wurde 2010 die „Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic“ (QUANTEC) Arbeitsgruppe ins Leben gerufen.⁷ Sie bündelte die bis dato veröffentlichten Studien und verfasste Leitlinien. Berücksichtigt wurden dabei Dosis-Wirkung und Dosis-Volumen bei klinisch relevantem Normalgewebe mit den jeweiligen pathologischen Endpunkten. Sie bezieht sich auf volljährige Patienten (siehe PENTEC für Kinder⁸) mit konventionellem Bestrahlungsplan (ohne Hypofragmentierung, siehe hierfür HYTEC⁹) und erstmaliger Bestrahlung (keine Re-Bestrahlung). Die Datenbank gilt bis heute als Fundament für verschiedene Dosisbelastungen im Normalgewebe und wurde über die Jahre durch zahlreiche Publikationen sowie Studien der jeweiligen OAR ergänzt und erweitert.

Auszugsweise Beispiele wichtiger Organkomplikationen mit Dosis-Schwellwerten sind:

Die Myelopathie bei Rückenmarksbestrahlung kann bei konventioneller Fraktionierung von 1,8 bis 2 Gy bei einer D_{\max} von 50 Gy zu 0,2 % auftreten, bei einer D_{\max} von 60 Gy zu 6 % und bei einer D_{\max} von 69 Gy bereits zu 50 %. Aufgrund der Schwere einer potenziellen Nebenwirkung bedarf es für das Rückenmark besonderen Schutz und Einhaltung der Toleranzen.¹⁰

Eine radiogene Pneumonitis wird anhand der mittleren Dosis eingeordnet und tritt bei einer D_{mean} von 7 Gy zu 5 % auf. Bei 27 Gy steigt die Wahrscheinlichkeit auf bis zu 40 %. Zur Risikominimierung soll $V_{20} \leq 30\text{--}35\%$ sein. Beide Werte richten sich an NSCLC-Patienten und sind lediglich ein Auszug zahlreicher Publikationen von Dosis-Volumen-Richtwerten der Lunge.^{11,12} Bei einer Herzbestrahlung und der Gefahr einer Perikarditis soll die $D_{\text{mean}} < 26$ Gy und $V_{30} < 46\%$ sein.^{13,14} Eine mögliche RILD der Leber wird durch ein $D_{\text{mean}} < 30\text{--}32$ Gy zu unter 5 % und bei einem $D_{\text{mean}} < 42$ Gy zu unter 50 % verursacht.¹⁵

Oft ist es ein therapeutisches Abwägen zwischen Organschutz und der klinischen Signifikanz der einzelnen Morbidität. In den meisten Fällen geht es nicht um die unmittelbare Vermeidung der Strahlung im Normalgewebe. Vielmehr ist je nach Risikoeinschätzung eine sinnvolle Redistribution der jeweiligen Strahlenbelastung entscheidend.

Organe haben zum Teil sehr unterschiedliche Hemmschwellen, unter denen sich Toxizitäten primär manifestieren. Gewebe mit hoher klinischer Relevanz, wie Lunge, Leber und Myelon, wurden in zahlreichen Studien untersucht. Daraus resultiert, dass andere Organe, wie beispielsweise die Milz als hämatopoetisches Organ, nahezu keinerlei Beachtung in der daraus resultierenden Bestrahlungsplanung erfahren. Um die konformale Strahlentherapie weiter zu verbessern und das Patientenrisiko stetig zu verringern, sind klinische Studien unter Berücksichtigung aller bestrahlten Organe notwendig.

Hierfür müssen adäquate Dosis-Volumen-Schwellen für jedes einzelne Organ mit möglichen Komplikationen erforscht und gegebenenfalls klinisch etabliert werden.

2.2. Die Milz in der Strahlentherapie

2.2.1. Anatomie und Funktion der Milz

Die Milz, das größte lymphatische Einzelorgan des Menschen, weist etwa eine Länge von 11 cm, eine Breite von 7 cm und eine Dicke von 4 cm auf.¹⁶ Sie liegt in der Milznische im linken Oberbauch unmittelbar unterhalb des Zwerchfells, wodurch ihre Position stark von Atembewegungen abhängig ist. Der Pankreasschwanz, die linke Colonflexur sowie die linke Niere befinden sich in enger Nachbarschaft zur Milz. Eine bindegewebige Kapsel überzieht die ansonsten weiche Milz und verleiht ihr so die typische kaffeebohnenartige Form.¹⁷

Histologisch besteht das Milzparenchym aus der roten Milzpulpa und der weißen Milzpulpa. Die stark durchbluteten Milzsinus bilden die rote Milzpulpa. Die weiße Milzpulpa setzt sich aus Milzknötchen, den Malpighi-Körperchen, zusammen. Diese bestehen aus großen Ansammlungen von Lymphozyten. Sie liegen um die Pulpaarterien herum und ermöglichen so einen engen Kontakt zwischen dem durch die Pulpaarterien fließenden Blut und den Lymphozyten.¹⁷

Versorgt wird die Milz durch die Arteria splenica, die aus dem Truncus coeliacus entspringt. Die venöse Drainage erfolgt über die Vena splenica in die Vena portae hepatis. Die Lymphe wird von den regionären Lymphknotenstationen, den Nodi splenici, in die Trunci intestinales und anschließend in die Cisterna chyli geleitet. Innerviert wird die Milz durch den Plexus splenicus.¹⁷

Die Milz übernimmt entsprechend ihrer anatomischen Untereinheiten unterschiedliche immunologische und hämatologische Funktionen. Hauptfunktion der weißen Pulpa mit ihren Lymphfollikeln ist die Erkennung und Beseitigung von opsonierten, das heißt markierten und somit als körperfremd erkenntlich gemachten, bekapselten Bakterien. Die rote Pulpa hingegen filtert das Blut und dient der Erythrozytenmauserung, der Entfernung gealterter und funktionell eingeschränkter Erythrozyten mit anschließender Phagozytose. Zudem ist die Milz Speicherort für zahlreiche Zellarten wie Erythrozyten, Thrombozyten, Plasmablasten und Plasmazellen. Eine Übersicht aller Funktionen ist in Tabelle 2 gelistet.¹⁸

Die Milz verhält sich bezüglich ihrer Radiosensitivität ähnlich wie Lymphknoten. Kleine bis moderate Strahlendosen (4 bis 8 Gy) zerstören das lymphoide Gewebe binnen weniger Stunden. Durch anschließende Phagozytose werden die beschädigten Zellen innerhalb eines Tages abgebaut. Am Ende der ersten Woche beginnt die Lymphozytenregeneration, welche 1–2 Wochen bis zur vollständigen Milzerholung andauert. Bei hohen lokalen Dosen von 35 bis 40 Gy über 5–6 Wochen halten die Effekte wesentlich länger an. Es kann zu fibrotischen Langzeitschäden und Atrophie kommen.¹⁹

Tabelle 2: Übersicht physiologischer Funktionen der Milz

Funktionen der Milz

Rote Pulpa:

- Extramedulläre Hämatopoese (falls notwendig)
- Schaffung eines Milieus zur Befreiung von erythrozytären Abfallstoffen
- Blutfilterung von Fremdmaterial, beschädigten und seneszenten Blutzellen
- Speicherort für Eisen, Erythrozyten, Thrombozyten, Plasmablasten und Plasmazellen
- Freisetzung von antigenspezifischen Antikörpern in den Blutkreislauf
(von roten Pulpa-Plasmazellen produziert)
- Abwehr von Bakterien durch Makrophagen und deren Eisenstoffwechsel

Weißer Pulpa:

T-Zell-Zone und B-Zell-Zone

- Speicherort für B- und T-Lymphozyten
- Entwicklung von B- und T-Lymphozyten bei antigener Herausforderung
- Freisetzung von Immunglobulinen durch B-Lymphozyten bei antigener Herausforderung
- Produktion von Immunmediatoren, die an der Clearance von Bakterien beteiligt sind
(Komplement, Opsonine, Properdin und Tuftsin)

Marginalzone

- Phagozytose von zirkulierenden Mikroorganismen und Immunkomplexen
durch MZ-Makrophagen
- Entwicklung von B-Lymphozyten der Marginalzone nach TI-2-Antigen-Challenge
- Blutwanderung von B- und T-Lymphozyten
- Freisetzung von Immunglobulinen bei antigener Herausforderung
durch Milz-B-Lymphozyten

2.2.2. Milzassoziierte Toxizitäten und Nebenwirkungen

2.2.2.1. Funktionsparameter der Milz und Diagnose einer Hyposplenie

Die unmittelbaren Ursachen und Folgen einer direkten oder indirekten Milzbestrahlung sind nur ungenügend erforscht. Mitunter soll eine Milz-Radiatio in eine funktionelle Hyposplenie oder Asplenie resultieren können. Dabei kann die hervorgerufene Hyposplenie temporärer Natur sein, aber auch chronische Langzeitschäden können durch die Bestrahlung verursacht werden.²⁰

In Tierversuchsstudien konnten diesbezüglich Akuteffekte der Milz in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung bei Ganzkörper-Röntgenbestrahlung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass bei einer Dosisbelastung von 4 Gy die Splenozyten-Proliferation signifikant abnimmt. Ebenso nimmt bei 4 Gy die Apoptose-Rate der Milz signifikant zu.²¹

Die tatsächliche Milzfunktion ist klinisch nicht einfach zu beurteilen.

Zur Funktionsbestimmung werden verschiedene hämatologische Parameter der histologischen Diagnostik und speziellen Labordiagnostik bestimmt. Darüber hinaus kann das Routinelabor Hinweise auf eine pathologische Minderfunktion aufzeigen. Insgesamt spiegelt sich die verminderte Leistungsfähigkeit der Milz in einer verringerten phagozytischen Aktivität und Filterfunktion wider.

Bei zunehmend dysfunktionaler Milz steigen die abnormal deformierten Erythrozyten im Blutkreislauf an. Charakterisierend für degenerierte Erythrozyten sind die sogenannten „pits“. Diese „pits“ sind Vakuolen mit Abfallprodukten wie Ferritin, Hämoglobin oder mitochondrialen Überresten. Mittels Elektronenmikroskopie können diese quantifiziert werden. Bei einer normalen Milzfunktion liegt der Anteil bei 0–4 % der Gesamterythrozytenzahl. Zahlen jenseits der 4 % werden mit einer Hyposplenie assoziiert, bei funktioneller Hyposplenie oder Asplenie rangieren die Zahlen zwischen 15 bis 70 %.²²

Ein weiterer Marker sind die Howell-Jolly-Körper, basophile DNA-Überreste, welche unter Normalfunktion der Milz entfernt werden. Sie können mittels Durchflusszytometrie bestimmt werden.²³

Andere Abnormalitäten sind ein Anstieg der Akanthozyten, Codozyten, Heinz-Körperchen und Pappenheimer-Körperchen.

Klinisch können Thrombozyten sowie Leukozyten aufgrund der Milz als Speicher- und Produktionsort in ihrer Zahl ansteigen (z.B. Thrombozytose bei Asplenie), aber auch abfallen (z.B. Thrombopenie bei Splenomegalie).^{20,24}

Die Milz trägt durch ihre hohe Zahl an Immunzellen bedeutend zu einer schnellen und adäquaten Immunantwort bei. Eine eingeschränkte Funktion der Milz führt zu deutlichen Veränderungen verschiedener immunologischer Parameter.

So spielen sie bei der Bekämpfung von bekapselten Bakterien Makrophagen und B-Zellen der Marginalzone der Milz eine besondere Rolle. Sie sind bei der Antigenpräsentation für die

initiale humorale Antwort sowie für eine massive IgM-, IgG- und IgA-Ausschüttung verantwortlich. Bei älteren Patienten kann die Zahl der B-Zellen nach einer Splenektomie deutlich abnehmen. Dies deutet darauf hin, dass die Milz eine zentrale Rolle bei der Reparatur und Instandhaltung der B-Zell-Population spielt.²⁵

Ebenso scheinen Gedächtniszellen des B-Zelltyps bei eingeschränkter Milzfunktion signifikant erniedrigt zu sein.^{26,27}

Das Polypeptid Tuftsin, das die bakterielle Phagozytose durch Neutrophile und Makrophagen stimuliert, ist bei Patienten mit Splenektomie erniedrigt und korreliert direkt mit einer ungenügenden Immunantwort sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit. Folglich könnte Tuftsin zukünftig als Funktionsparameter der Milz fungieren.^{28,29}

Eine weitere Art der Funktionsbestimmung ist die Verwendung szintigrafischer Parameter. Hierfür werden Technetium-99m-markierte autologe Erythrozyten intravenös verabreicht. Diese reichern sich zu 90 % in der Milz an und ermöglichen es so, die Aufnahme- und Clearance-Rate der Milz zu bestimmen.^{18,30,31}

Die Daten dieser Arbeit wurden retrospektiv gesammelt. Der Schwerpunkt der Studie lag daher auf der Auswertung hämatologischer Parameter, die im Rahmen der Routine-Labordiagnostik erhoben wurden. Zudem wurden klinische Nebenwirkungen und Toxizitäten untersucht, die laut Literatur mit einer Milzbestrahlung sowie der daraus resultierenden Milzunterfunktion assoziiert sind.

2.2.2.2. Hämatologische und klinische Toxizitäten bei Hyposplenie

Eine Hyposplenie kann sich durch verschiedene hämatologische Blutbildveränderungen und klinische Toxizitäten äußern. Im folgenden Abschnitt soll kurz auf die in dieser Arbeit untersuchten milztypischen Toxizitäten eingegangen werden.

Leukozyten

Durch die Funktionen der weißen Pulpa als Speicherort und ihrer Rolle zur direkten Bekämpfung von Pathogenen sind Leukozyten ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der Milzfunktion. Insbesondere die Lymphozyten und Monozyten reagieren sensibel auf eine Schädigung der Milz.

Studien konnten einen Zusammenhang zwischen splenektomierten Patienten und einer sich entwickelnden Leukozytose aufzeigen. Knapp 3 Monate post Splenektomie treten Lymphozytosen, Monozytosen und leichte Neutrozytosen auf, die über mehrere Jahre anhalten können.^{32,33}

Der Effekt der Leukozytose zeigt sich nicht nur bei Splenektomie, sondern auch bei funktioneller Hyposplenie und korreliert mit der Restfunktionalität der Milz.^{20,34,35}

Die Leukozytose lässt sich einerseits durch eine verminderte Apoptoserate und die daraus resultierende Akkumulation von Leukozyten in der Milz erklären. Eine alternative Ursache ist eine fehlende Zellmigration in die Milz mit ausbleibender Sequestration und Blutmauserung. Da diese Funktion bei Splenektomie erloschen bzw. bei eingeschränkter Milzfunktion reduziert ist, verbleiben die Zellen in der peripheren Blutzirkulation. Zudem wird eine humorale Funktion der Milz diskutiert, die einen direkten Einfluss auf die Regulation der Leukozytenzahl ausübt.^{36,37} Dabei konnten Tierversuche zeigen, dass bereits 9,7 % des verbliebenen Milzgewebes nach Splenektomie ausreichen, um die präoperativen Leukozytenwerte wiederherzustellen.³⁸ Dies weist darauf hin, dass die humorale Funktion der Milz eine zentrale Rolle für das Gleichgewicht der Leukozyten und die Entstehung einer Leukozytose spielt und möglicherweise bedeutsamer ist, als bislang angenommen.³⁷

Lymphozyten

Im Rahmen einer Radiochemotherapie wurde in diversen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung und der Entwicklung einer akuten Lymphopenie beschrieben.³⁹⁻⁴²

Lymphozyten gehören zu den radiosensitivsten Zellen des hämatopoetischen Systems. Sie werden durch die multimodale Radiochemotherapie in hoher Zahl geschädigt, wobei bereits geringe Strahlendosen von unter 1 Gy für eine Zerstörung der Lymphozyten ausreichen können.^{43,44}

Van Rossum et al. untersuchten die Wahrscheinlichkeit und Folgen einer Lymphopenie während einer Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom. Dabei fielen signifikant mehr Lymphopenien des Grades 4 bei distalen Ösophaguskarzinomen auf. Man erklärte sich dies durch eine höhere Strahlenbelastung lymphozytenreicher Strukturen, wie beispielsweise der Milz.⁴¹

Eine andere Studie untersuchte bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter definitiver RCT die Lymphopenie-Bildung in Abhängigkeit von der Milz-Strahlenbelastung. Untersucht wurde hier ein Zeitraum von 2 bis 10 Wochen post-RCT. Es zeigte sich, dass bei schwerer Lymphopenie die mittlere Dosisbelastung der Milz sowie die Dosisparameter V10, V15 und V20 signifikant höher waren als in der Gruppe ohne Lymphopenie-Bildung.⁴⁰

Die Studie von Saito et al. bestätigte einen signifikanten negativen Einfluss der mittleren Dosis, V5, V10, V20, V30 der Milz auf den absoluten Lymphozyten-Nadir während einer RCT. Eine Dosiserhöhung der Milz um 1 Gy spiegelte sich in einer Reduzierung von 2,9 % des absoluten Lymphozyten-Nadirs wider. Die mittlere Milzdosis war ein signifikanter Prädiktor für Lymphopenien des 4. Grades.³⁹

Andere Studien konnten einen signifikanten Einfluss einer radiogen-induzierten Lymphopenie mit einer Reduzierung des PFS und des OS bei Tumorerkrankungen unter Radiochemotherapie nachweisen.^{40,44,45}

Auch beim Ösophaguskarzinom konnte man einen erheblichen negativen Effekt einer Lymphopenie Grad 4 auf PFS und das Gesamtüberleben feststellen.^{41,46}

Weiter scheint bei neoadjuvanter Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms die pathologische Complete-Response-Rate (pCR) abhängig vom absoluten Lymphozyten-Nadir zu sein. Je höher die Lymphozytenzahl während der Therapie, desto höher war die vollständige Ansprechrate.⁴⁷

Zusammenfassend werden in der Literatur Leukopenien während der Therapie und in der Akutphase nach der Therapie beschrieben. Im späteren Krankheitsverlauf treten vermehrt chronische Leukozytosen auf. Der Einfluss der Strahlendosis der Milz auf eine mögliche pathologische Veränderung der Leukozyten, speziell der Lymphozyten, ist diesbezüglich nicht ausreichend erforscht.

Pneumonie/ OPSI/ Sepsis

Bedingt durch die hämatologische und immunologische Funktionseinschränkung bei Asplenie oder funktioneller Hyposplenie werden vermehrt schwere Infektionsverläufe beschrieben.

Grund hierfür ist die eingeschränkte Phagozytose-Leistung gegenüber bekapselten Bakterien, die primär durch die Milz beseitigt werden.

Eine besonders schwere Verlaufsform der bakteriellen Infektion wird „overwhelming postsplenectomy infection syndrome“, kurz OPSI-Syndrom, genannt. Die Namensgebung basiert auf der hohen Prävalenz bei splenektomierten Patienten. Eine OPSI kann aber auch bei funktioneller Hyposplenie auftreten.^{20,34}

Besonders in den ersten 2 Jahren nach Splenektomie ist das Risiko einer Erkrankung, vor allem bei Kleinkindern und Immunsupprimierten, stark erhöht. Die Gefahr einer OPSI besteht nach Splenektomie ein Leben lang. Die Inzidenz beträgt dabei 0,23–0,42 % pro Jahr mit einem Lebenszeitrisiko von 5 %.⁴⁸

Trotz aggressiver Therapie beträgt die Mortalität hohe 50–70 %.^{34,49}

Typische Erreger einer OPSI sind *Streptococcus pneumoniae* (50–90 %), gefolgt von *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pyogenes* (25 %).

Viele Infektionen werden von schweren Pneumonien oder Meningitiden begleitet.^{50,51}

Das relative Risiko einer invasiven Pneumokokken-Erkrankung ist 32-fach höher bei Patienten mit Asplenie/Hyposplenie (altersbereinigt 17,9-fach höher). Eine solche Infektion verläuft oft fatal.⁵²

Eine verzögerte Erkennung der initial oft unspezifischen Symptome trägt wesentlich zur hohen Letalität bei. Klinisch zeigt sich das OPSI anfangs durch undifferenzierte Krankheitsbilder wie

Fatigue, Gewichtsverlust, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Obstipation, Nausea oder Kopfschmerzen. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden kann sich der Zustand rapide bis zu Koma und Tod verschlechtern. Verursacht wird dies durch Schock, Hypoglykämie, Azidose, respiratorische Verschlechterung und disseminierte intravaskuläre Koagulation oder massive Bakteriämie. Viele Patienten entwickeln zusätzlich im späten Verlauf ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom.^{34,49}

Bereits 1982 konnte bei Hodgkin-Patienten im Rahmen einer Radiotherapie ein direkter Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung, funktioneller Hyposplenie und einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für eine Pneumokokken-Sepsis aufgezeigt werden.⁵³

Neuere Studien bestätigen die hohe Inzidenz sowie Mortalität der Pneumonie und Sepsis in Abhängigkeit von der Milzstrahlendosis unter RCT. Die Ergebnisse sprechen für eine Funktionsminderung der Milz auch unter modernen Bestrahlungstechniken.⁵⁴

Bei Pneumokokken-Infektion erklärt man sich die erhöhte Infektionsgefahr mit einem Abfall von (non-switched) B-Gedächtniszellen. Es konnte gezeigt werden, dass die Menge der B-Zellen direkt mit dem noch funktionellen Milzgewebe korreliert. Im Vergleich zur gesunden Milz waren bei Splenektomie und funktioneller Hyposplenie die Anzahl der Gedächtniszellen signifikant erniedrigt.³⁶

Wegen der hohen Infektions- und Sepsisgefahr bekommen Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie/Hyposplenie gemäß Empfehlung zahlreicher Fachgesellschaften sowie der entsprechenden Leitlinien standardmäßig eine Pneumokokken-Impfung vor Milzeingriffen. Ebenfalls wird zu einer Meningokokken-, Hib-Impfung und einer jährlichen Influenzaimpfung geraten. Insbesondere bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen konnte so das Risiko einer Sepsis stark gesenkt werden.⁵⁵

Eine prophylaktische antimikrobielle Therapie wird allgemein für asplenische Kinder unter 5 Jahren empfohlen und kann für ältere Kinder und Erwachsene während der ersten 1 bis 2 Jahre nach Splenektomie in Betracht gezogen werden. Für Personen nach OPSI-Syndrom besteht eine lebenslange Prophylaxe.⁵⁰

In dieser Arbeit soll unter anderem untersucht werden, ob eine steigende Strahlenbelastung der Milz mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht. Der Fokus liegt dabei auf der Analyse einer möglichen Häufung von aktendokumentierten Pneumonien und auftretenden Sepsen. Eine signifikante Zunahme solcher Infektionen könnte auf eine funktionelle Beeinträchtigung der Milz durch die Strahlentherapie hindeuten.

Thrombozyten

Neben den Leukozyten und Lymphozyten ist die Höhe der Thrombozyten ein oft beschriebener und wichtiger Indikator für eine Milz-Hypofunktion. Häufig bilden sich Thrombozytosen nach Splenektomie oder funktioneller Hyposplenie.²⁰

Nach Splenektomie wurden bei bis zu 75 % aller Patienten Thrombozytosen beobachtet, wobei die Thrombozytenwerte über mehrere Jahre erhöht blieben.^{32,56}

Signifikante Thrombozyten-Anstiege werden unabhängig von der jeweiligen Grunderkrankung post-Splenektomie dokumentiert. Eine unzureichende oder fehlende Milzfunktion gilt hierbei als gesicherter Auslöser der Zytose.^{57,58}

Als Grund für die Thrombozytose wird eine Stimulation von Thrombopoetin in Verbindung mit der ohnehin eingeschränkten Pooling-Funktion sowie der direkten Zerstörung des Milzgewebes angenommen.⁵⁹

Bei persistierender Thrombozytose wurde zusätzlich eine signifikante negative Korrelation zwischen Thrombozyten-Erhöhung und Hämoglobinspiegel beobachtet. Eine bestehende Anämie könnte demnach Auslöser für eine Thrombozytose sein und entsprechend umgekehrt.⁶⁰

Vaskuläre Ereignisse

Bei Patienten nach Splenektomie konnte ein starker Zusammenhang zwischen Splenektomie und vaskulären Ereignissen (adverse events) aufgezeigt werden.⁶¹

Insbesondere traten die pulmonale Hypertonie und venöse Thrombosen gehäuft auf. In Fällen von eingeschränkter Milzfunktion könnte daher das Risiko für vaskuläre Komplikationen erhöht sein. Die zuvor erwähnten hämatogenen Blutbildveränderungen der Thrombozytose, das erhöhte Hämoglobin oder die Leukozytose gehen alle unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko einer arteriellen Thrombose einher.⁶²

Bei Thalassämie-Patienten mit Splenektomie wird in der Literatur ein extrem hyperkoagulabler Zustand beschrieben. Dies lässt sich auf eine hohe Thrombozyten-Aktivierung, eine erhöhte Endothel-Adhärenz der abnormalen Erythrozyten, einer Reduzierung von Protein C/S und eine erhöhte Thrombingeneration zurückführen.⁶³

Die Milz ist zudem für den Abbau prokoagulanter Mikropartikel verantwortlich, die bei eingeschränkter Funktion in erhöhter Zahl im Blut vorliegen können.⁶⁴

Es sind akute Pfortaderthrombosen nach Splenektomie bei einer Vielzahl von Erkrankungen berichtet worden. Prospektive Kohortenstudien zeigen eine Thrombose-Inzidenz mit portalvenöser Beteiligung bei 5 bis 37 % der Patienten innerhalb der ersten 2 Monate. Die Mehrheit der Krankheitsfälle wird innerhalb der initialen 14 Tage nach dem chirurgischen Eingriff beschrieben.⁶⁵

Eine Arbeit von 1989 mit über 37.000 Autopsien bestätigte eine signifikant höhere Thrombose-Inzidenz als Todesursache bei Patienten mit Splenektomie.⁶⁶

Da sich diese Studien auf splenektomierte Patienten beziehen, ist unklar, inwieweit vaskuläre Ereignisse gehäuft bei einer radiogen induzierten Hyposplenie hervorgerufen werden.

Erythrozyten/ Hämoglobin

Ein funktionaler Wegfall der Milz hat einen kritischen Einfluss auf Erythrozyten und Hämoglobin. In der gesunden Milz ist eine der Hauptfunktionen die Filtrierung und Beseitigung seniler Erythrozyten. Alternde rote Blutkörperchen bilden Vakuolen mit anfallenden Abfallprodukten. Ein großer Anteil dieser Stoffe besteht aus Hämoglobinabbauprodukten. Nur die Milz ist in der Lage, diese Abfall-Vakuolen der Phagozytose zuzuführen.

Diese Funktion ist, je nach Grad der Milzschädigung, erheblich reduziert. Die Vakuolen werden nicht ordnungsgemäß durch die Milz abgebaut. Dadurch reichern sie sich in den Erythrozyten an und es entstehen die klassisch beschriebenen „pitted“ Erythrozyten.⁶⁷

Die Anzahl der deformierten „pitted“ Erythrozyten korreliert hierbei signifikant positiv mit dem Hämoglobin, insbesondere mit der Untereinheit HbA1, und lässt so einen Rückschluss auf die entsprechende Milzfunktion zu.^{68,69}

Es zeigte sich bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose und therapiebedingter Splenektomie ein signifikanter Anstieg des Hämoglobins nach der Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe.^{32,57,70}

Durch den funktionellen Verlust der Milz als Speicherort kann es folglich zu einer Erhöhung der Erythrozyten in der Blutzirkulation kommen.

Andere Ergebnisse beschreiben eine Erniedrigung von Erythrozyten und Hämoglobin durch eine Reduktion der extramedullären Hämatopoese-Funktion zusätzlich zu einer direkten Zerstörung zellulärer Strukturen durch die verabreichte Strahlung. Zudem wurde bei persistierender Thrombozytose nach Splenektomie ein signifikanter Hb-Abfall mit Anämiebildung beobachtet.⁶⁰

Milzvolumen

Bereits eine frühe Publikation aus dem Jahr 1978 konnte einen Zusammenhang zwischen der Größe und Funktion der Milz aufzeigen. Dabei verglichen die Forscher die Clearance-Rate von mit Chrom-51 (⁵¹Cr) markierten und geschädigten Erythrozyten mit dem Volumen der Milz. Sie stellten fest, dass die Clearance-Rate, also die Fähigkeit der Milz, beschädigte Erythrozyten aus dem Blut zu entfernen, signifikant negativ mit der Milzgröße korrelierte. Das bedeutet: Je größer die Milz war, desto langsamer war die Clearance-Rate. Dies deutet darauf hin, dass die Milzgröße ein wichtiger, aber nicht alleiniger Indikator für die Funktion der Milz ist. Es wurde betont, dass diese Ergebnisse für individuelle Vorhersagen der Milzfunktion nur eingeschränkt anwendbar sind, da andere Faktoren die Funktion beeinflussen können.⁷¹

Dailey et al. zeigten einen erheblichen Volumenverlust der Milz 1 bis 8 Jahre nach Therapie bei einer mittleren Dosisbelastung von knapp 39 Gy. Begründet wurde dies mit einer zeitgleich aufgetretenen Proliferation der Gefäßintima der versorgenden Gefäße und einer darauffolgenden Atrophie der Milz.⁷²

Die Studie von Trip et al., welche sich mit dosisinduzierten Milzschäden bei Magenkarzinom beschäftigte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis eines direkten Zusammenhangs zwischen Milzbestrahlung und einer Abnahme des Milzvolumens. Die mittlere Dosisbelastung der Milz war auch hier 40 Gy. Es zeigte sich ein über die Zeit progressiver Volumenverlust der Milz, insbesondere im ersten Jahr nach Bestrahlung. Auch nach 4-jährigem Follow-up war der Volumenverlust der bestrahlten Milz signifikant. Besonders bei hohen Dosiswerten zeigte sich eine Volumenreduktion. Die größte Volumenminderung wurde bei V44 dokumentiert. Die Milz schrumpfte bis auf ein Drittel der Originalgröße.

Der direkte Zusammenhang zwischen Milzvolumen und einer funktionellen Hyposplenie konnte in dieser Studie nicht beschrieben werden.⁵⁴

In einer Studie aus dem Jahr 2016 konnte darüber hinaus ein direkter Zusammenhang zwischen Milzgröße und einem erhöhten Risiko einer fulminant verlaufenden Sepsis oder Pneumokokken-Infektion nachgewiesen werden. Je kleiner die Milz, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs.⁷³

Bei bereits erhöhter Infektionsgefahr durch eine funktionelle Hyposplenie kann durch eine zusätzliche Volumenreduktion der Milz das Risiko einer Infektion oder Sepsis steigen.

Eine weitere Studie konnte einen direkten Zusammenhang zwischen steigender Milzdosis und Volumenabnahme aufzeigen. Zeitgleich wurde eine Abnahme von hämatologischen Toxizitäten bei steigender Milzdosis beschrieben.⁷⁴

2.3. Das Ösophaguskarzinom

2.3.1. Histopathologie und Epidemiologie

Beim Ösophaguskarzinom wird zwischen dem Plattenepithelkarzinom (PEC) und dem Adenokarzinom (ACA) unterschieden. Als wichtigste Risikofaktoren zählen neben Rauchen, Alkohol und Übergewicht die Achalasie sowie die Ausbildung eines Barrett-Ösophagus, häufig bedingt durch einen gastroösophagealen Reflux. Rauchen erhöht sowohl das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom als auch an einem Adenokarzinom zu erkranken. Durch Alkohol wird das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms erhöht, während Übergewicht und Adipositas das Risiko für ein Adenokarzinom steigern.^{75,76} Die Achalasie, eine Motilitätsstörung des Ösophagus und des Schließmuskels zwischen Ösophagus und Magen, begünstigt das Entstehen von Karzinomen des Ösophagus.^{77,78} Der Barrett-Ösophagus erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus. Beim Barrett-Ösophagus wird das Plattenepithel des Ösophagus häufig durch einen gastroösophagealen Reflux und den somit einhergehenden Kontakt mit Magensäure geschädigt, wodurch eine Metaplasie des Plattenepithels zu Zylinderepithel erfolgt.⁷⁹

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ist das Ösophaguskarzinom bei Männern für ca. 3,6 % und bei Frauen für ca. 1,3 % aller Krebstodesfälle verantwortlich. In Deutschland erkranken

Männer nicht nur drei- bis viermal häufiger, sondern auch im Mittel mit 68 Jahren etwa drei Jahre früher als Frauen mit 71 Jahren.⁸⁰ Im Jahr 2020 traten in Deutschland bei Männern ca. 5.660 und bei Frauen ca. 1.720 Neuerkrankungen eines Ösophaguskarzinoms auf.^{78,80} Bei Frauen stellen 54 % der Ösophaguskarzinome Plattenepithelkarzinome und 34 % Adenokarzinome dar. Bei Männern liegt der Anteil an Plattenepithelkarzinomen im Vergleich bei 41 %, während der Anteil an Adenokarzinomen mit 49 % höher liegt. Insbesondere in der westlichen Welt steigt die Rate an Adenokarzinomen, da das Auftreten der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) in der Bevölkerung zunimmt.⁸⁰ Da zwei Drittel der Ösophaguskarzinome erst detektiert werden, wenn sie das Frühstadium überschritten haben, betragen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten der Männer ca. 25 % und die der Frauen ca. 24 %.^{78,80}

2.3.2. Tumorstaging

Die Lokalisation des Ösophaguskarzinoms wird anatomisch in drei Bezirke unterteilt. In den zervikalen, den intrathorakalen Ösophagus und den ösophagogastralen Übergang. Der zervikale Ösophagus beginnt am unteren Rand des Krikoidknorpels und endet mit dem Eintritt in den Thorax. Der intrathorakale Ösophagus wird wiederum in drei Unterabschnitte geteilt. Der obere thorakale Abschnitt reicht vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Trachealbifurkation. Der mittlere und der untere thorakale Abschnitt umfassen die obere und untere Hälfte des Ösophagus von der Trachealbifurkation bis zum ösophagogastralen Übergang. Der ösophagogastrale Übergang als kaudalster Abschnitt umfasst Ösophaguskarzinome, welche den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und mit ihrem Zentrum bis zu 2 cm der proximalen Cardia des Magens hineinreichen können.⁸¹

Die Einteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation (Tumor-Node-Metastasis) und der Stadieneinteilung der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). In dieser Dissertation wird die UICC-Stadieneinteilung des aktuellen korrigierten Nachdrucks der 8. Auflage aus dem Jahr 2020 verwendet. Die Klassifikation gilt für Karzinome des Ösophagus und schließt Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs ein.⁸¹

Tabelle 3: TNM-Klassifikation für Karzinome des Ösophagus einschließlich des ösophago-gastralen Übergangs nach UICC 2020

TNM-Klassifikation des Ösophagus-Ca nach UICC 2020

| TNM | UICC Stadium 2020 |
|------------|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa |
| T1a | Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae |
| T1b | Tumor infiltriert Submukosa |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria |
| T3 | Tumor infiltriert Adventitia |
| T4 | Tumor infiltriert Nachbarstrukturen |
| T4a | Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum |
| T4b | Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten |
| N3 | Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

2.3.3. Therapieoptionen

Ein exaktes Staging hat bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Ösophaguskarzinom eine immense Bedeutung, da die Prognose deutlich mit dem TNM-Stadium korreliert.^{82,83}

Die Therapieplanung sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden. Bei den Therapieoptionen wird zwischen der kurativen und der palliativen Therapie unterschieden.

Die kurative Therapie umfasst unter anderem die endoskopische Resektion, die chirurgische Resektion und die definitive Radiochemotherapie. Ergänzend zur chirurgischen Resektion können eine perioperative Chemotherapie sowie (neo-)adjuvante Chemotherapie und Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Als neue Säule der Therapie nach multimodaler Behandlung gilt die adjuvante Immuntherapie mit der Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern, sogenannten „Targeted Drugs“.^{84,85}

Der aktuelle Therapiealgorithmus eines Ösophaguskarzinoms in kurativer Intention ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abbildung 1: Therapiealgorithmus in kurativer Absicht bei bestätigter Diagnose und Staging eines Ösophagus-Ca; PEC = Plattenepithelkarzinom, ACA = Adenokarzinom, GEJ = ösophagogastraler Übergang, EBRT = external beam radiotherapy;
 In Anlehnung an Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology³ und die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der PEC und AC des Ösophagus⁸⁴

2.3.4. Cologne-Regressionsscore

Mit dem Ziel, eine quantitative und objektive Evaluation der histomorphologischen Tumorregression zu ermöglichen, entwickelte die Uniklinik Köln den Cologne-Regressionsscore, ein prognostisches Klassifikationssystem der Tumorregression für Patienten mit Ösophaguskarzinom, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten.⁸⁶ Mithilfe dieses Scores wurde das nach neoadjuvanter Radiochemotherapie verbliebene Tumorrestgewebe anhand des Prozentsatzes der residuellen vitalen Tumorzellen, den vital residual tumor cells (VRTCs), in vier Grade eingeteilt. Bei VRTCs von > 50 % wurde ein Grad 1 vergeben. Patienten mit VRTCs von 10–50 % und somit einem partiellen Therapieansprechen erhielten als Klassifikation den Grad 2. Ein annähernd komplettes Therapieansprechen mit VRTCs von < 10 % wurde zu Grad 3 gezählt, während Grad 4 bei einem vollständigen Therapieansprechen vergeben wurde. Zusammen mit dem Lymphknotenstatus stellt der Cologne-Regressionsscore einen signifikanten prognostischen Marker für Patienten mit Ösophaguskarzinom und vollständiger Tumoresektion (R0) nach neoadjuvanter Radiochemotherapie dar.⁸⁶

2.4. Radiochemotherapie nach CROSS-Protokoll

2.4.1. CROSS – Therapieablauf und Vorteile

Die präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie ist unter kurativer Intention die Therapieoption der Wahl bei potenziell resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (ACA und PEC) mit oder ohne Lymphknotenbefall (T2–T4; N0–1). Bereits bei einem TNM-Stadium von T1b und befallenen Lymphknoten kann die Therapie zum Einsatz kommen. Ausgenommen hiervon ist das zervikale PEC mit einer definitiven RCT.

Neben der primären Zerstörung des Tumorgewebes hat die neoadjuvante RCT eine Vielzahl positiver Effekte auf den Krankheitsverlauf. Sie ermöglicht eine bessere lokale und ferne Tumorkontrolle und verbessert so insgesamt die Überlebenszeiten der Patienten. Zudem werden Toleranz und Compliance für gegebenenfalls nötige adjuvante Radio(chemo)therapien erhöht. Eine radiochemo-bedingte Tumorverkleinerung, das sogenannte „Tumor Shrinking“, verbessert die Resektabilität des Tumors und verringert das Risiko einer iatrogenen Tumorstreuung während der OP. Dabei werden subklinische karzinogene Mikrosatelliten bei der Bestrahlung des Primarius mittherapiert.

Die Überlegenheit der Radiochemotherapie mit anschließender Operation gegenüber einer alleinigen Operation konnte in diversen Studien belegt werden.⁸⁷⁻⁸⁹

Die wichtigsten Ergebnisse für eine präoperative RCT zeigte die niederländische Phase-III-CROSS-Studie von 2015.^{90,91}

368 Patienten mit resezierbarem Ösophaguskarzinom (75 % ACA, 23 % PEC) wurden frei randomisiert. Die Kontrollgruppe erhielt eine alleinige Operation. Die Versuchsgruppe erhielt

präoperativ 41,4 Gy in 23 Fraktionen Bestrahlung. Parallel erhielten die Probanden 5 wöchentliche Chemotherapiezyklen von Carboplatin (AUC 2 mg/ml pro min) und Paclitaxel (50 mg/m² KOF). Anschließend folgte die Operation der Wahl. Das neoadjuvante Behandlungsprotokoll wurde insgesamt gut vertragen und konnte von 95 % der Patienten abgeschlossen werden. Es zeigte sich in dem Studienarm der RCT erhebliche Verbesserungen im Vergleich zur herkömmlichen alleinigen Operation. So wurde bei 92 % der Patienten eine R0-Resektion ermöglicht, im Operationsarm lediglich 69 % ($p < 0,001$). Der pathologische Lymphknoten-Status (N+) fiel mit 31 % bei neoadjuvanter RCT und Operation versus 75 % bei alleiniger Operation stark signifikant ($p < 0,001$) zugunsten der RCT aus. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei postoperativen Komplikationen oder der Krankenhaussterblichkeit. Entscheidend für die neue RCT nach CROSS war der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben (overall survival, OS) nach 7-jährigem Follow-up. Hier zeigte sich eine Hazard Ratio (HR) von 0,68 bei einem 95 %-Konfidenzintervall (CI) von 0,53–0,88 und einem p-Wert von 0,003. Das mediane Überleben betrug 24 Monaten bei Operation versus 48,6 Monate bei der kombinierten Therapie. Das 5-Jahres-Überleben erhöhte sich von 33 % auf 47 %. Die Werte für eine lokale Tumorprogression (HR = 0,45; $p < 0,001$), eine ferne Progression (HR = 0,63; $p = 0,004$) sowie der Gesamtprogression (HR = 0,58; $p < 0,001$) konnten allesamt durch die Radiochemotherapie signifikant gesenkt werden.

Umfangreiche Metaanalysen konnten die Überlegenheit der neoadjuvanten RCT im Vergleich zu anderen Therapieoptionen wie der alleinigen OP, der neoadjuvanten RT, der adjuvanten CT, der adjuvanten RT oder der adjuvanten RCT bestätigen. Allein die neoadjuvante Chemotherapie zeigte einen ebenso signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Im direkten Vergleich neoadjuvante RCT gegenüber neoadjuvante CT zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen, eine klare Tendenz zur RCT hin war dennoch zu erkennen (HR = 0,61; 95 %-CI: 0,32–1,17; $p = 0,08$).⁹²

Eine weitere Metaanalyse ergab ebenfalls ein vergleichbares signifikantes Ergebnis hinsichtlich einer gesteigerten Gesamtüberlebensrate bei Anwendung von neoadjuvanter RCT und neoadjuvanter CT. Nach statistischem Vergleich beider Therapieoptionen setzte sich die neoadjuvante RCT durch. Es wurde folglich eine Empfehlung zur neoadjuvanten RCT ausgesprochen.⁹³

Obwohl die Ergebnisse zugunsten der neoadjuvanten RCT größtenteils eindeutig sind, gibt es keinen abschließenden signifikanten Beweis für die Überlegenheit dieser Behandlung. Groß angelegte Studien versuchen hier Klarheit zu schaffen. Die ESOPEC-Studie vergleicht die präoperative RCT mit Paclitaxel/Carboplatin und 41,4 Gy Bestrahlung mit der perioperativen Chemotherapie nach FLOT-Protokoll.⁹⁴ Bei dieser Studie sind die endgültigen Ergebnisse zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch ausstehend. Die Neo-Aegis-Studie untersuchte die Triplet-Therapie mit Operation und neoadjuvanter RCT mit Carboplatin/Paclitaxel und 41,4 Gy

gegenüber einer perioperativen Chemotherapie mit Epirubicin, Oxaliplatin/Cisplatin, 5-FU/Capecitabin (MAGIC-Regime) und 5-FU, Oxaliplatin, Leucovorin und Docetaxel (FLOT-Regime).⁹⁵ Dabei wurden keine Unterschiede bezüglich Lebensqualität und ähnliche 3-Jahres-Überlebenszeiten zwischen den Therapie-Regimen festgestellt.

Nach NCCN Clinical Practice Guideline für Ösophaguskarzinome gilt das präoperative Radiochemo-Protokoll nach CROSS mit Paclitaxel und Carboplatin als Kategorie 1 der empfohlenen Therapieoptionen und somit als Therapie der Wahl.

Andere Kategorie 1 Empfehlungen neben dem CROSS-Protokoll sind das FOLFOX- Protokoll mit 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und ein Therapieschema mit 5-FU und Oxaliplatin.⁹⁶⁻⁹⁸

Bezüglich einer genauen Delineation des Bestrahlungsfeldes im Ösophagus wurden entsprechende Leitlinien und Konturierungsatlanten entwickelt.^{99,100}

Diese geben einen proximalen und distalen Sicherheitsabstand von 3–4 cm zwischen GTV und CTV an. Axial soll möglichst ein 1–1,5 cm großer Abstand zum CTV gehalten werden. Bei Herz und Leber kann hier auf 0,5 cm reduziert werden, um eventuelle Toxizitäten zu vermeiden. Bei entsprechender Bewegungseinschränkung und robuster Planung können Herz und Leber vollständig exkludiert werden. Das Rückenmark und die Wirbelkörper sollen stets komplett von der Delineation ausgeschlossen werden, ebenso die Nieren.

Bei distalen Tumoren sollen die zöliakalen, paraaortalen und die Lymphknoten der kleinen Magenkurvatur inkludiert werden. Bei Ösophaguskarzinomen gelten die Milzlymphknoten nicht als regionale Knoten und müssen daher nicht explizit in das CTV einbezogen werden. Sie können allerdings erfasst werden, falls der Tumor signifikant in den Magen ragt. Es obliegt der Entscheidung des Therapeuten, ob bei sehr distalen Tumoren, geringer Strahlenbelastung und Patientenverträglichkeit eine Ausnahme gemacht wird und die Lymphknoten eingeschlossen werden.

Das PTV soll in allen Dimensionen weitere 0,5–1 cm Pufferabstand betragen, sodass man insgesamt auf knapp 5 cm Abstand proximal/distal und ca. 2 cm axial gelangt.

2.4.2. Dosisbelastungsgrenzen und Komplikationen unter CROSS

Die Bestrahlung des Ösophaguskarzinoms stellt durch eine frühe Metastasierung in Mukosa, Submukosa und umliegendes Lymphgewebe eine große Herausforderung für den Therapeuten dar. Das Behandlungsfeld ist demnach oft groß und das Zielvolumen von zahlreichen radiosensitiven Strukturen umgeben.

Auch der Ösophagus selbst ist sehr anfällig für akute Schäden während einer Radiotherapie. Schnell können sich Dysphagie, Odynophagie, Anorexie, Nausea und Übelkeit bilden. Eine Ösophagitis ist in der Regel selbstlimitierend. Die Therapie sollte dennoch durch aggressives „Supportive Care“, gegebenenfalls durch parenterale Ernährung und intravenöse Hydratation

erweitert werden. Antiemetische Medikamente helfen bei radiogen induzierter Nausea und Übelkeit.

Späte Strahlenschäden der Ösophaguskarzinom-Behandlung zeigen sich durch Obstruktionen des Ösophagus, die oft schwere Dysphagien verursachen und therapeutisch gut auf ein oder mehrmalige Ballondilatationen ansprechen.¹⁰¹⁻¹⁰³

Lebensbedrohliche Komplikationen wie tracheoösophageale Fisteln, ösophageale Blutungen oder eine Perforation können vorkommen, sind bei einer Radiochemotherapie mit üblichen Dosisbelastungen von bis zu 50 Gy aber selten.^{104,105}

Für gefährdetes Normalgewebe gibt es je nach Organtoleranz Dosisrichtwerte. Diese sollten, um eventuelle schwere Toxizitäten zu vermeiden, bestmöglich nicht überschritten werden. Die NCCN-Guideline gibt spezifisch für Ösophaguskarzinome (Tabelle 4) Dosisvorgaben für verschiedene OAR an.⁹⁸

Tabelle 4: NCCN-Guideline 2024 Dosislimitierungen von Normalgewebe bei Ösophagus-Ca

Dosislimitierung von Normalgewebe nach NCCN-Guideline 2024

| | |
|--|---|
| <p><u>Lunge:</u></p> <p>$V_{40\text{Gy}} \leq 10 \%$</p> <p>$V_{30\text{Gy}} \leq 15 \%$</p> <p>$V_{20\text{Gy}} \leq 20 \%$</p> <p>$V_{10\text{Gy}} \leq 40 \%$</p> <p>$V_{05\text{Gy}} \leq 50 \%$</p> <p>$D_{\text{mean}} < 20 \text{ Gy}$</p> | <p><u>Niere:</u></p> <p>(einzeln evaluiert)</p> <p>$V_{20\text{Gy}} \leq 33 \%$</p> <p>$D_{\text{mean}} < 18 \text{ Gy}$</p> |
| <p><u>Rückenmark:</u></p> <p>$D_{\text{max}} \leq 45 \text{ Gy}$</p> | <p><u>Leber:</u></p> <p>$V_{30\text{Gy}} \leq 33 \%$</p> <p>$D_{\text{mean}} < 25 \text{ Gy}$</p> |
| <p><u>Darm:</u></p> <p>$D_{\text{max}} < 54 \text{ Gy}$</p> <p>$V_{45\text{Gy}} < 195 \text{ cc}$</p> | <p><u>Magen:</u></p> <p>$D_{\text{mean}} < 45 \text{ Gy}$</p> <p>$D_{\text{max}} < 54 \text{ Gy}$</p> |
| <p><u>Herz:</u></p> <p>$V_{30\text{Gy}} \leq 30 \%$ (20 % präferiert)</p> <p>$D_{\text{mean}} < 30 \text{ Gy}$ (26 Gy präferiert)</p> | |

Radiogene Toxizitäten aller Art, auch beim Ösophaguskarzinom, werden nach CTCAE gelistet, definiert und nach Schweregrad unterteilt.^{4,106}

Bei der Bestrahlung des Ösophagus werden unvermeidlich Areale der oberen Atemwege, Trachea und Bronchien sowie Lungenparenchym und Pleura mitbestrahlt. Lungengewebe verhält sich äußerst strahlensensibel und Strahlenschäden korrelieren stark mit Dosis und Volumen der Lungenbestrahlung. Unter den pulmonalen Toxizitäten sind die strahleninduzierte Pneumonitis (~ 10 % der Fälle) und die strahleninduzierte Lungenfibrose (~ 90 % der Fälle) hervorzuheben.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Für eine bessere Therapieplanung ist die Erhebung des pulmonalen Status des Patienten vor Therapiebeginn wichtig.

Ebenso muss auf die Strahlenbelastung des Herzens geachtet werden, da sich Komplikationen an Perikard, Myokard, Herzklappen und Herzkranzgefäßen bilden können. Eine Bestrahlung des Perikards führt mitunter zu einer akuten oder chronischen Perikarditis, die Bestrahlung des Myokards zu einer interstitiellen Fibrose mit verringerter Herzfunktion. Studien haben eine Erhöhung der kardialen Morbidität und Mortalität bei steigender Dosisbelastung gezeigt.¹¹⁰⁻¹¹²

Schwerwiegende Komplikationen können sich beim Rückenmark in Form von strahleninduzierter Myelopathie, Kompressionsfrakturen der Vertebra und einer epiduralen Tumorausbreitung zeigen. Die kumulative Gesamtdosis von 45 Gy sollte deshalb niemals überschritten werden.^{113,114}

Die strahleninduzierte Lebererkrankung, kurz RILD, unterteilt man in eine klassische und eine nicht-klassische Form. Die klassische Form zeigt sich mit einer Hepatomegalie, Aszites und einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Die nicht-klassische Form erkennt man durch einen starken Anstieg der Transaminasen, eine erhebliche Verschlechterung der Leberfunktion und Ausbleiben der klassischen RILD-Zeichen.^{115,116}

Unter entsprechender Strahlenbelastung kann sich eine radiogene Nephropathie entwickeln, bei der sich die Nierenfunktion stark verschlechtert und zusätzlich eine Hypertension und Anämie bilden. Um eine ausreichende Nierenfunktion nach der Therapie zu gewährleisten, wird eine Niere bei der Bestrahlungsplanung immer gesondert geschützt.¹¹⁷

Magen und Darm neigen bei Strahlenbelastung zu Diarrhoe, Krämpfen sowie leichten Blutungen. Hohe Dosisbelastungen können unter anderem schwere Komplikationen wie Ulzera, akute oder chronische Obstruktionen, Nekrosen, Fistelbildungen und erhebliche Hämorrhagien verursachen.¹¹⁸⁻¹²¹

Besonders der Magen sollte mit Blick auf die nach der Radiochemotherapie anstehende Operation geschont werden, um die Option einer Schlauchmagen-Anastomose zu bewahren. In der CROSS-Studie zeigten sich keine signifikanten Änderungen bei Komplikations- und Toxizitäts-Rate im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Operation. 46 % der Patienten zeigten pulmonale Komplikationen, 21 % kardiale Komplikationen, beide Werte waren nahezu identisch zur Kontrollgruppe mit 44 % und 17 %.⁹¹

8 % der Patienten entwickelten hämatologische Toxizitäten von Grad 3 oder höher, 11 % berichteten von nicht-hämatologischen Toxizitäten von Grad 3 oder höher. Die häufigsten Toxizitäten waren die Leukopenie 6 %, Anorexie 5 % und Fatigue mit 3 %.⁹⁰

Folgestudien der CROSS-Study-Group 2016 zeigten keine Unterschiede in Subgruppenanalysen der Anastomosen-Insuffizienz, pulmonaler oder kardialer Komplikationen, thromboembolischer Ereignisse, Lymphleckagen oder Wundinfektionen.¹²²

Zu anderen Ergebnissen kam die Studie von Bosch et al. von 2014. Es wurden signifikant mehr Pneumonien, Pleuraergüsse und Arrhythmien beschrieben. Keine Unterschiede gab es aber in der Mortalität.¹²³

In Zusammenschau zeigte sich bei neoadjuvanter RCT keine Erhöhung der postoperativen Morbidität oder Mortalität gegenüber der alleinigen Operation. Vielmehr waren das jeweilige OP-Verfahren und bereits bestehende Komorbiditäten vor Therapie, beispielsweise Koronarerkrankungen, entscheidend für deren Anstieg.¹²⁴

Eine Studie von 2021, bei der CROSS-Patienten mit unterschiedlichen Dosisbelastungen verglichen wurden, bestätigte keine Signifikanz in der postoperativen Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Gesamtdosis. Vielmehr verspricht man sich durch höhere Strahlendosen von über 50 Gy eine noch effektivere Therapie.¹²⁵

An der Universitätsklinik Köln werden nach multidisziplinärer Experteneinschätzung und definitivem Ausschluss von Metastasen oder anderweitiger OP-Untauglichkeit Patienten unter neoadjuvanter Therapieentscheidung standardmäßig mit einer RCT nach CROSS-Protokoll behandelt.

2.5. Zielsetzung

Zentrales Ziel der Radioonkologie ist die Erreichung einer optimalen Dosisverteilung, bei der die therapeutische Strahlendosis hochpräzise im Zielvolumen appliziert wird, während Risikoorgane und umliegendes Normalgewebe bestmöglich vor Strahlenexposition geschützt werden.

Abhängig vom Volumen, der Dosis, den Dosisfraktionen oder der Strahlenart können je nach Gewebe unterschiedliche Toxizitäten mit unterschiedlichen Schweregraden auftreten. Stetig müssen negative Konsequenzen einer Strahlentherapie dokumentiert, definiert und bei Therapieplanungen berücksichtigt werden.

Besonders strahlensensibles Gewebe wird unter dem Begriff OAR zusammengefasst. Sie werden bei Bestrahlungsplanungen individuell konturiert und folglich bei der tatsächlichen Bestrahlung bestmöglich geschützt.

Für die Optimierung der konformalen Strahlentherapie ist es wichtig, jedes Organ individuell hinsichtlich seiner Strahlensensibilität und möglicher Nebenwirkungen klinisch zu

untersuchen. Diese Erkenntnisse können dazu beitragen, zukünftige Therapieplanungen gezielt zu verbessern.

Lange Zeit erfuhr die Milz kaum Beachtung in der Bestrahlungsplanung. Sie wird in der Regel während der Bestrahlung als risikoarmes Normalgewebe definiert.

Das Wissen und Verständnis über die einzelnen Milzfunktionen, insbesondere der immunologischen und hämatologischen Funktionen, nehmen kontinuierlich zu. Folglich stellt sich die Frage, ob die Betrachtung des Milzgewebes als Normalgewebe noch zeitgemäß sein kann.

Die Auswirkungen der Strahlung auf die normalen Funktionen der Milz sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Das Organ wird routinemäßig nicht als Risikoorgan mit individuell notwendigen dosimetrischen Beschränkungen behandelt.

Obwohl von einer funktionellen Hyposplenie nach Milzradiatio ausgegangen wird, ist es weitgehend unerforscht, ob die Schädigungen transienter oder dauerhafter Natur sind. Auch die klinische Relevanz einer Funktionsminderung nach Bestrahlung ist unbekannt. Folgen der Milzbestrahlung auf die Gesamtmortalität sowie konsekutiv einhergehende Dosislimitierungen sind ebenfalls nicht ausreichend erforscht.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Überlebenszeit abhängig von der Bestrahlungsdosis der Milz, mögliche Dosisgrenzwerte sowie dosis-volumen-abhängige Komplikationen am Beispiel einer neoadjuvanten RCT eines Ösophaguskarzinoms zu untersuchen.

Ergänzend soll ein Zusammenhang von Dosisbelastung der Milz auf das progressionsfreie Überleben bei Ösophaguskarzinom geprüft werden.

Um das Verständnis einer erniedrigten Milzfunktion zu verbessern, sollen im Rahmen der Therapie auftretende akute und chronische Toxizitäten der Milz untersucht werden. Hierfür werden mögliche Korrelationen zwischen Dosis-Volumen-Belastung und hämatologischen sowie klinischen Nebenwirkungen und Toxizitäten bei Hyposplenie untersucht. Abschließend soll herausgefunden werden, ob ein direkter Zusammenhang zwischen dosis-volumetrischer Milzbelastung und der aufgetretenen Toxizität besteht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen eine fundierte Evaluation der Milz als potenzielles Risikoorgan in der Strahlentherapie ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung

Die Daten für die retrospektive Analyse zum Thema „Dosisgrenzwerte der Milz: Einfluss der Milzstrahlenbelastung auf Überlebenszeit und Toxizität bei Patienten mit Ösophaguskarzinom nach CROSS-Therapie“ wurden aus dem hausinternen Dokumentationssystem ORBIS des Universitätsklinikums Köln, dem Aktenarchiv der Radioonkologie und Strahlentherapie sowie dem Aktenarchiv der Chirurgie der Universitätsklinik Köln entnommen.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universität Köln begutachtet und freigegeben (Antragsnummer 20-1635).

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine Analyse von Patienten, welche im Zeitraum vom 01/2013 bis 12/2017 aufgrund eines Ösophaguskarzinoms mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie nach CROSS-Protokoll unter kurativen Gesichtspunkten an der Universitätsklinik Köln behandelt wurden.

Es wurden bis zum Stichtag, dem 24.09.2019, Follow-up-Daten und Bildaufnahmen berücksichtigt.

3.1.1. Patientenselektion

Innerhalb des Erhebungszeitraums von 5 Jahren wurden an der Universitätsklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie Köln 384 Patienten mit Ösophaguskarzinom unter kurativer Intention therapiert. Von diesem Kollektiv erfuhren 166 Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, wobei 126 Patienten die RCT nach dem CROSS-Therapieprotokoll erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Historie der Vorbestrahlung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zur Qualitätssicherung wurden nur Patienten berücksichtigt, welche die komplette Radiotherapie, die komplette Chemotherapie und die darauffolgende Operation im Hause erhielten. Weiter war eine zu Therapiebeginn vorliegende Splenektomie sowie eine im Therapieverlauf medizinisch notwendige Splenektomie ein Ausschlusskriterium. Auch wurden Patienten mit einem bei Diagnosestellung bestehenden Zweitkarzinom ausgeschlossen. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien belief sich das Patientenkollektiv auf 92 Patienten.

Als Endpunkt der Datenerhebung wurde ein mögliches Versterben des Patienten innerhalb des Erhebungszeitraums festgelegt.

3.1.2. Erhobene Patientendaten und Ösophaguskarzinom-Daten

Alle Patienten erhielten standardmäßig für das Staging-Prozedere die gleiche prätherapeutische Diagnostik. Diese umfasste eine Ösophago-Gastroskopie mit Gewebeentnahme zur histologischen Sicherung und eine Endosonographie zur Beurteilung der Tumorausdehnung sowie des Lymphknotenstatus. Zusätzlich wurde eine CT- oder MRT-

Bildaufnahme durchgeführt, um das Vorliegen von Metastasen oder eines eventuellen Zweitkarzinoms auszuschließen. Bei allen Patienten wurde sich nach interdisziplinärer Beratung für eine neoadjuvante RCT mit anschließender Ösophagektomie entschieden.

Die Radiotherapie wurde bei allen Patienten nach dem CROSS-Protokoll mit einer Gesamtdosis von 39,6–41,4 Gy in 22–23 Fraktionen zu 1,8–2 Gy durchgeführt und beim gesamten Kollektiv in kompletter Dosis verabreicht.

Parallel erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC 2 mg/ml pro min und Paclitaxel 50 mg/m²/KOF in insgesamt 5 Zyklen.

Bei starken Unverträglichkeiten der Chemotherapie wurde diese kurzfristig auf ein anderes CT-Schema umgestellt. Dies war bei 7 der 92 Patienten nötig.

Zur Analyse der Patientendaten wurden folgende allgemeine Parameter und Parameter der Karzinomgrunderkrankung erhoben:

- 1) Patientename
- 2) Geburtsdatum des Patienten
- 3) Alter bei Erstdiagnose
- 4) Geschlecht
- 5) Datum der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms
- 6) Histopathologie des Ösophaguskarzinoms (PEC vs. ACA)
- 7) Radiochemotherapie-Protokoll
- 8) Bestrahlungstechnik (3D-Linearbestrahlung vs. Rotationsbestrahlung)
- 9) Anzahl der Chemotherapie-Zyklen
- 10) Intervall zwischen RCT und Operation in Tagen
- 11) Intervall zwischen Operation und Entlassung in Tagen
- 12) Status einer Splenektomie
- 13) Initiales T-Stadium
- 14) Initiales N-Stadium
- 15) Initiales G-Stadium
- 16) Postoperatives T-Stadium
- 17) Postoperativer Lymphknotenstatus
- 18) Postoperatives M-Stadium
- 19) Tumorresektionsstadium
- 20) Cologne-Regressionsscore
- 21) Lokalrezidivrate des Primärtumors
- 22) Metastasierung des Primarius
- 23) Datum Karzinom-Progress
- 24) Follow-up in Monaten

- 25) Progression-free survival in Monaten
- 26) Sterbedatum
- 27) Gesamtüberleben in Monaten
- 28) Ende der Tumorausdehnung im Ösophagus in cm ab Zahnreihe (AZR Ende)

3.1.3. Definitionen der milz-spezifischen Parameter

3.1.3.1. Klinische Toxizitäten und hämatologische Parameter

Die Parameter wurden von Beginn der Therapie bis zum Zeitpunkt des Versterbens beziehungsweise bis zum letzten Kontakt der Nachsorgeuntersuchung innerhalb des Datenerhebungszeitraums erfasst. Um eine radiogen-induzierte funktionelle Unterfunktion der Milz zu untersuchen, wurden folgende klinische Parameter berücksichtigt:

Infektiöse Ereignisse: Es wurden sämtliche im Erhebungszeitraum akten-dokumentierte Infektionen analysiert. Zusätzlich wurde die Subgruppe aufgetretener Pneumonien untersucht. Der Infektionsparameter dient zur klinischen Einschätzung einer immunologischen Minderfunktion der Milz.

Vaskuläre Ereignisse: Dokumentierte Thrombosen, Thromboembolien, Lungenembolien und weitere vaskuläre Ereignisse wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Der Parameter soll ein erhöhtes vaskuläres Risiko nach stattgefundener Milzbestrahlung eruieren.

Zur Funktionseinschätzung der Milz wurden folgende hämatologische Laborparameter zu festgelegten Zeitpunkten erhoben und ausgewertet:

- 1) Leukozyten (absolut, Normbereich 4,4–11,3 x10⁹/l)
- 2) Lymphozyten (absolut, Normbereich 1,26–3,35 x10⁹/l)
- 3) Thrombozyten (absolut, Normbereich 150–400 x10⁹/l)
- 4) Hämoglobin (absolut, Normbereich Männer 13,5–18 g/dl; Frauen 12,0–16 g/dl)

Die definierten Zeitpunkte der Blutbilder waren:

- 1) Unmittelbar vor Beginn der Radiochemotherapie (= t₁)
- 2) Der niedrigste Wert während der Radiochemotherapie bis zur endgültigen Entlassung des Patienten (= t₂). Zur Ermittlung des Nadirs wurden 3 feste Zeitpunkte innerhalb der Therapie zur Auswertung berücksichtigt. Diese waren:
 - a. Direkt nach Beendigung der gesamten Radiochemotherapie
 - b. Blutbildkontrolle im Haus unmittelbar vor Ösophagektomie
 - c. Blutbild vor Entlassung des Patienten in die ambulante Nachsorge
- 3) Nachsorgetermin an der Universität Köln mit Blutbildkontrolle innerhalb von 6 und maximal 12 Monaten post-Radiochemotherapie (= t₃). Bei Mehrfachkontrollen innerhalb des Zeitfensters wurde jeweils das aktuellere Blutbild verwendet.

Mittels der Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 wurden die gesammelten hämatologischen Daten in die entsprechenden vordefinierten Schweregrade eingestuft. In Tabelle 5 sind die Schweregrade aufgeführt, die für weitere Analysezwecke herangezogen wurden. LLN ist die Abkürzung für „lower limits of normal“ und entspricht dem unteren Wert des jeweiligen Normalbereichs.

Tabelle 5: CTCAE v5.0 Schweregradeinteilung hämatologischer Toxizitäten

| hämatologische Toxizitäten mit Schweregradeinteilung | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 | Grad 5 |
| Anämie (Hb) | < LLN – 10,0 g/dl | < 10,0 – 8,0 g/dl | < 8,0 g/dl | lebensbedrohlich | Tod |
| Hb-Erhöhung | > 0 – 2 g/dl | > 2 – 4 g/dl | > 4 g/dl | - | - |
| Leukozytose | - | - | > 100 x10 ⁹ /l | Leukostase | Tod |
| Leukopenie | < LLN – 3,0 x10 ⁹ /l | < 3,0 – 2,0 x10 ⁹ /l | < 2,0 – 1,0 x10 ⁹ /l | < 1,0 x 10 ⁹ /l | - |
| Lymphozytose | - | > 4,0 – 20,0 x10 ⁹ /l | > 20,0 x10 ⁹ /l | - | - |
| Lymphopenie | < LLN – 0,8 x10 ⁹ /l | < 0,8 – 0,5 x10 ⁹ /l | < 0,5 – 0,2 x10 ⁹ /l | < 0,2 x10 ⁹ /l | - |
| Thrombopenie | < LLN – 75,0 x10 ⁹ /l | < 75,0 – 50,0 x10 ⁹ /l | < 50,0 – 25,0 x10 ⁹ /l | < 25,0 x10 ⁹ /l | - |

3.1.3.2. Dosimetrische und volumetrische Parameter der Milz

Für die Erfassung volumetrischer und dosimetrischer Werte kam die Software „Eclipse Treatment Planning System“ der Firma Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA zum Einsatz. Bei allen Patienten erfolgte innerhalb der CT-Aufnahme des Behandlungsplans die manuelle Konturierung und Definition des Milzgewebes. Anschließend wurden Dosis-Volumen-Histogramme generiert und folgende Parameter berechnet:

- 1) Volumen der Milz in cm³ vor Radiochemotherapie
- 2) Volumen der Milz in cm³ bei Nachsorge
- 3) Mittlere Dosisbelastung in Gy (= D_{mean})
- 4) Absolutes und relatives Volumen mit einer Dosisbelastung von 5 Gy (= V5)
- 5) Absolutes und relatives Volumen mit einer Dosisbelastung von 10 Gy (= V10)
- 6) Absolutes und relatives Volumen mit einer Dosisbelastung von 20 Gy (= V20)
- 7) Absolutes und relatives Volumen mit einer Dosisbelastung von 30 Gy (= V30)

Um das Milzvolumen nach Abschluss der Radiochemotherapie zu bestimmen, wurde die aktuellste Bildaufnahme innerhalb des Erhebungszeitraums verwendet. Einschlusskriterium der Aufnahme war ein Mindestzeitfenster von 3 Monaten zwischen Radiochemotherapie und Bildaufnahme. Bei Patienten mit Re-Bestrahlung innerhalb der Nachsorge kam die Bildaufnahme vor erneuter Bestrahlung zur Anwendung, jedoch mindestens 3 Monate nach der Erst-Therapie. Aus den jeweiligen Volumina vor und nach der Radiochemotherapie ließ sich eine absolute und relative Volumendifferenz berechnen.

3.2. Datenanalyse und statistische Auswertung

3.2.1. Allgemeines

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Programms SPSS Statistics, Version 30 der Firma IBM in Armonk, North Castle, New York, USA.

Für die verschiedenen angewandten statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha = 0,05$) definiert. Folglich galt bei einem Wert von $p < 0,05$ das Ergebnis eines Tests als statistisch signifikant.

Die Normalverteilungsannahme wurde in den parametrischen Tests mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Sofern keine Gauß-Verteilung vorlag, kam das nicht-parametrische Äquivalent des Tests zum Einsatz. Detailliertere Angaben zu den spezifischen Testungen sind in den entsprechenden Abschnitten weiter unten verfügbar.

Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, es erfolgte keine Zensierung der Werte.

Die dosis-volumetrischen Parameter der Milz wurden daraufhin auf einen direkten Einfluss auf das Gesamtüberlebens (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) innerhalb des Ösophagus-Ca-Kollektives getestet.

Es wurden Überlebenszeitanalysen mithilfe der Cox-Regressionsanalyse und des Kaplan-Meier-Verfahrens hinsichtlich des OS und PFS errechnet.

Um die Dosis-Schwellenwerte genauer zu unterscheiden, wurden wichtige Dosisparameter separat in Untergruppen aufgeteilt und erneut auf Unterschiede in OS und PFS zwischen den Untergruppen getestet. Daraufhin erfolgte die Analyse der Subgruppen hinsichtlich potenzieller Gruppenunterschiede/Auffälligkeiten in Bezug auf Toxizitäten, die mit der Milz in Verbindung stehen.

3.2.2. Deskriptive Statistik

Zur Deskription des Patientenkollektivs wurden die Ausprägungen der zuvor festgelegten Parameter dargestellt. Für normalverteilte stetige Parameter wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt. Für stetige Parameter, die der Normalverteilung nicht folgen, wurden die Mediane und Interquartilsabstände (IQR) berechnet und angegeben.

Die Ausprägungen der kategorialen Variablen wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Auf folgende Variablen, die auf eine eingeschränkte Milzfunktion hinweisen, wurde getestet:

1. Stetige intervallskalierte Variablen:

- a. Hämatologische Werte vor RCT (Baseline, t_1): Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten
- b. Hämatologische Nadir-Werte innerhalb des Klinikaufenthaltes (t_2): Hämoglobin-Nadir, Leukozyten-Nadir, Lymphozyten-Nadir, Thrombozyten-Nadir
- c. Hämatologische Parameter zum Nachsorgetermin bei 6 bis 12 Monaten post-RCT (t_3): Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten
- d. Volumendifferenz der Milz (absolut) und relatives Milzvolumen von prä-RCT zur Nachsorge-Bildaufnahme

2. Dichotome Variablen:

- a. dokumentierte Infektion im Rahmen der Nachsorge, Pneumonie innerhalb der Nachsorge, vaskuläre Ereignisse innerhalb der Nachsorge
- b. Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie nach CTCAE-Schweregrad zum Zeitpunkt t_2
- c. Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie nach CTCAE-Schweregrad zum Zeitpunkt t_3

Die Schweregrade sind jeweils nach CTCAE-Grading v. 5.0 definiert.

Der Testzeitpunkt t_2 soll hierbei akute hämatologische Toxizitäten unmittelbar nach Radiochemotherapie widerspiegeln.

Der Testzeitpunkt t_3 innerhalb einer Zeitspanne von 6 bis 12 Monaten nach Radiochemotherapie soll ein Bild für chronische hämatologische Toxizitäten darstellen.

3.2.3. Mittelwertvergleich zwischen den Testzeitpunkten

Die Testvariablen wurden auf einen signifikanten Unterschied über die Testzeitpunkte analysiert. Dabei kam der Wilcoxon-Test als non-parametrischer Test zum Einsatz. Hierdurch wurde das Milzvolumen auf eine relevante Zu- oder Abnahme des Volumens zwischen Therapiebeginn und Nachsorge getestet.

Ebenso wurden die hämatologischen Nadirvariablen vom Testzeitpunkt t_2 unmittelbar nach Abschluss der RCT und die jeweiligen Blutbilder zum Nachsorgetermin t_3 jeweils mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn geprüft. Es wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und p-Wert berichtet.

3.2.4. Korrelationsanalyse der Dosisvolumenparameter

Folgende Dosisvolumenparameter wurden in die Testung eingeschlossen:

Mittlere Dosisbelastung der Milz (D_{mean}), V5, V10, V20 und V30 jeweils in Absolutwerten (absolutes Milzvolumen mit der jeweiligen Strahlenbelastung) und Relativwerten (der prozentuale Volumenanteil mit entsprechender Dosisbelastung abhängig vom Milzvolumen bei Bestrahlung).

Es wurden die jeweiligen DVH-Variablen gegenüber hämatologischen Veränderungen zu den Zeitpunkten t_2 und t_3 auf mögliche Korrelationen hin getestet. Darüber hinaus wurde die erfasste absolute Volumendifferenz und das relative Volumen der Milz bei Nachsorge auf einen Zusammenhang der unterschiedlichen Milzdosiswerte überprüft. Die Testungen erfolgten mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation. Dabei wurde zweiseitig getestet und der Korrelationskoeffizient (r) sowie der p-Wert erfasst.

Zusätzlich wurde auf eine signifikante Häufung von vaskulären Ereignissen, Infektion und Pneumonien in Abhängigkeit der Dosisparameter getestet. Hierfür kam bei Dichotomie der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

3.2.5. Hazard Ratios und Überlebenszeitanalyse

Die Analyse des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Überlebenszeiten erfolgte anhand von Überlebenszeitanalysen nach dem Proportional Hazards Model nach Cox sowie der Kaplan-Meier-Methode. Für die Gesamtergebnisse sowie die Ergebnisse der einzelnen Teilgruppen wurden grafische Darstellungen erstellt. Mediane, Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle wurden ermittelt. Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebenszeit wurde berechnet. Sowohl stetige als auch kategoriale Prädiktor-Variablen unterliefen einer univariablen Cox-Regressionsanalyse.

Als Zielvariable und zur besseren Risikoabschätzung wurden die Hazard Ratios berechnet. Diese geben die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines definierten Ereignisses hier Versterben oder Progression innerhalb eines bestimmten Zeitraums an.

Es wurden die Prädiktoren mittlere Dosisbelastung der Milz (D_{mean}), V5, V10, V20 und V30 jeweils in Absolutwerten und Relativwerten untersucht.

Dabei wurden potenziell therapiebedingte Confounder (Störfaktoren) mit Einfluss auf die statistischen Analysen berücksichtigt.

Zu diesen Faktoren zählten das Patientenalter bei Erstdiagnose, das Geschlecht, die Histopathologie des Karzinoms (ACA vs. PEC), der Cologne-Tumorregressionscore (Grad 1–4), die verwendete Bestrahlungstechnik (Rotation vs. Linear), ein Tumorrezidiv des Ösophagus-Ca, die Lokalisation des Ösophaguskarzinoms (gemessen in cm AZR) und die hämatologischen Blutbildwerte vor Therapiebeginn.

Die signifikanten Prädiktoren wurden im Anschluss in Subgruppen unterteilt, die jeweils ein Drittel der Milzvolumenbelastung repräsentieren. Es erfolgte eine erneute Testung auf OS und PFS durch Kaplan-Meier und den Log-Rank-Test sowie eine Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung der Hazard Ratios zwischen den Subgruppen.

In dieser Studie ist die Zeitspanne vom Ende der Bestrahlung bis zum Tod oder dem letzten dokumentierten Lebensdatum als Überlebenszeitraum festgelegt. Bei keinerlei Information bezüglich eines Versterbens wurde der letzte belegte Patientenkontakt verwendet.

3.2.6. Varianzanalyse der Subgruppen

Anschließend wurden die gebildeten Subgruppen auf signifikante Gruppenunterschiede bezüglich hämatologischer und milzassoziierter Toxizitäten sowie auf Milzvolumenunterschiede bei Nachsorge getestet.

Weiter wurden die Subgruppen auf die zuvor definierten Confounder Patientenalter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Histopathologie des Karzinoms (ACA vs. PEC), Cologne-Tumorregressionscore (Grad 1–4), verwendete Bestrahlungstechnik (Rotation vs. Linear), Tumorrezidiv des Ösophagus-Ca und Lokalisation bzw. Ende des Ösophaguskarzinoms (gemessen in cm ab AZR) getestet.

Intervallskalierte Variablen wurden zuerst mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Wurde die Normalverteilung erfüllt, erfolgte die Testung mittels einfaktorieller ANOVA-Varianzanalyse. Bei Nichterfüllung der Testvoraussetzungen oder bei nominal- oder ordinal-skalierten Variablen wurde das non-parametrische Testpendant nach Kruskal-Wallis verwendet.

Bei signifikanter Testung wurden die einzelnen Subgruppen durch Post-hoc-Vergleiche unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur verglichen.

Die Post-hoc-Vergleiche der Kruskal-Wallis-Testungen wurden manuell durch Mann-Whitney-U-Tests und Bonferroni-Korrektur errechnet.

Die Varianzhomogenität wurde durch den Levene-Test geprüft. Bei $p > 0,05$ wurde eine gleiche Verteilung der Varianzen angenommen.

Für die Güte der Varianzaufklärung wurde das partielle Eta-Quadrat herangezogen und die Effektstärke nach Cohen eingeteilt (kleiner Effekt $0,01 \leq \eta^2 < 0,06$; moderater Effekt $0,06 \leq \eta^2 < 0,14$; großer Effekt $\eta^2 \geq 0,14$).

4. Ergebnisse

4.1. Deskription des Patientenkollektivs

Im Rahmen dieser Dissertation wurden retrospektiv Daten von 92 Patienten mit Ösophaguskarzinom und daraufhin durchgeführter neoadjuvanter Radiochemotherapie nach dem CROSS-Protokoll erfasst und ausgewertet.

Das Kollektiv setzte sich aus 71,7 % männlichen Patienten (n = 66) und 28,3 % weiblichen Patienten (n = 26) zusammen.

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 64 Jahre (IQR 58–70 Jahre). Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Alters bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv.

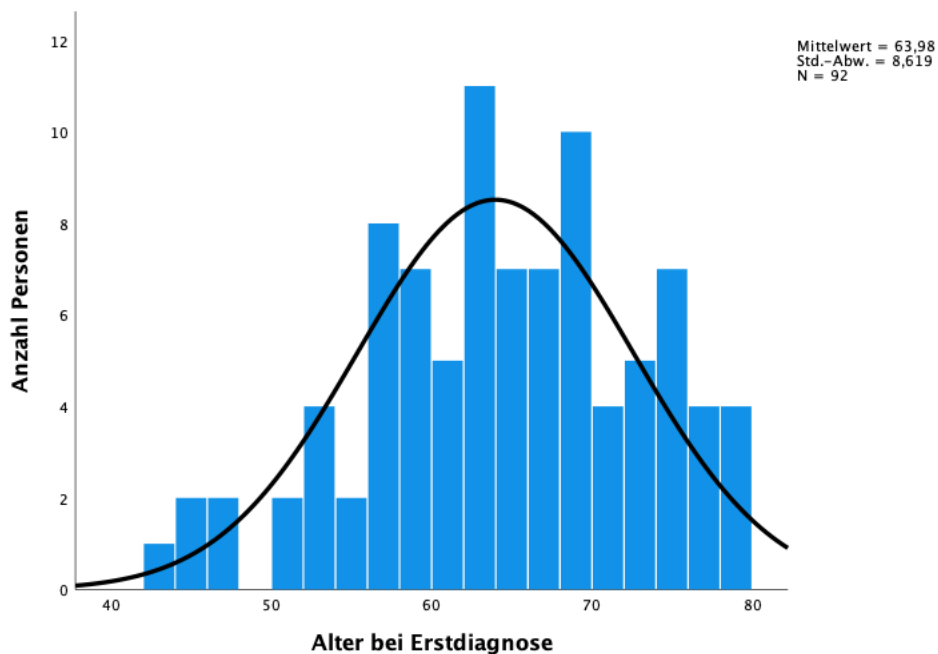


Abbildung 2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose

4.1.1. Karzinomdaten

Histopathologisch unterteilte sich das Kollektiv der Ösophaguskarzinome in 28,3 % Plattenepithelkarzinome (n = 26) und 71,7 % Adenokarzinome (n = 66).

Die Tumorlokalisation wurde in Zentimetern ab der Zahnreihe gemessen. Der Beginn des Tumors befand sich im Median bei 35 cm, das Ende des Tumors bei 40 cm ab Zahnreihe. Die mediane Tumorgröße lag bei 5 cm und variierte von 1 cm bis zu 15 cm Ausbreitung.

Die klinische TNM-Klassifikation des Kollektivs ist Tabelle 6 zu entnehmen, die pathologische TNM-Verteilung nach stattgefundener Radiochemotherapie und Operation ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Histomorphologisch wurde die Tumorregression mithilfe des Cologne-Regressionsscore bei 80 Patienten nach absolvierter RCT bewertet. Bei 12 Patienten fehlte eine aktendokumentierte Angabe. Dabei zeigten 12,5 % der Probanden einen Regressionsscore von 1 mit nahezu keinem Therapieansprechen, 26,25 % wiesen hingegen eine komplette Remission des Karzinomgewebes bei einem Regressionsscore von 4 auf. Die jeweiligen Regressionsgrade sind in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 6:

cTNM-Stadien und Grading

| | cTNM-Stadium | |
|----------------|--------------|---------|
| | Häufigkeit | Prozent |
| cT1 | 2 | 2,2 |
| cT2 | 10 | 10,9 |
| cT3 | 78 | 84,8 |
| Fehlend | 2 | 2,2 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| cN0 | 3 | 3,3 |
| cN+ | 75 | 81,5 |
| Fehlend | 14 | 15,2 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| cM0 | 90 | 97,8 |
| cM+ | 1 | 1,1 |
| Fehlend | 1 | 1,1 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| Grade 1 | 1 | 1,1 |
| Grade 2 | 38 | 41,3 |
| Grade 3 | 16 | 17,4 |
| Fehlend | 37 | 40,2 |
| Gesamt | 92 | 100 |

Tabelle 7:

pTNM-Stadien und R-Status

| | pTNM-Stadium | |
|----------------|--------------|---------|
| | Häufigkeit | Prozent |
| pT0 | 25 | 27,2 |
| pT1 | 23 | 25 |
| pT2 | 14 | 15,2 |
| pT3 | 27 | 29,3 |
| pT4 | 3 | 3,3 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| pN0 | 58 | 63 |
| pN1 | 18 | 19,6 |
| pN2 | 10 | 10,9 |
| pN3 | 6 | 6,5 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| pM0 | 5 | 5,4 |
| pM+ | 1 | 1,1 |
| Fehlend | 86 | 93,5 |
| Gesamt | 92 | 100 |
| R0 | 89 | 96,7 |
| R1 | 1 | 1,1 |
| R2 | 1 | 1,1 |
| Fehlend | 1 | 1,1 |
| Gesamt | 92 | 100 |

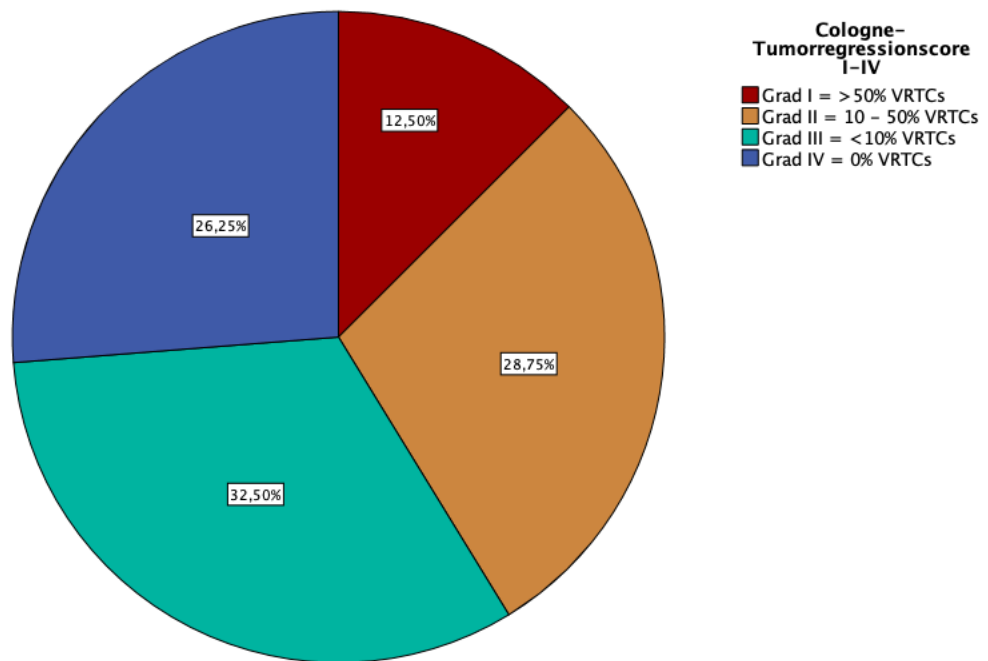


Abbildung 3: Verteilung der Tumorregression nach dem Cologne-Regressionsscore
n = 80; VRTCs = vital residual tumor cells

Bei allen Patienten wurde zur Therapie das Radiochemo-Protokoll der CROSS-Studie eingesetzt. Innerhalb des Patientenkollektivs konnten 92,4 % der Patienten (n = 85) die Behandlung ohne schwere Nebenwirkungen abschließen. Bei 7,6 % (n = 7) musste aufgrund akuter Beschwerden die Chemotherapie abgeändert oder abgesetzt werden. Die Radiotherapie blieb bei allen Patienten innerhalb der Vorgaben des Protokolls. 75 % (n = 69) wurden mittels Linearbeschleuniger und 3D-CRT bestrahlt, 25 % (n = 23) erhielten eine Rotationsbestrahlung durch eine IMRT oder VMAT. Die Dosisfraktion belief sich bei 91 der 92 Patienten auf 1,8 Gy/Fraktion, eine Person erhielt 2 Gy/Fraktion. 69,6 % (n = 64) des Kollektivs erhielten 22 Dosisfraktionen, 28,3 % (n = 26) 23 Fraktionen und jeweils 1,1 % (n = 1) 21 beziehungsweise 25 Fraktionen.

Die Anzahl der Chemotherapiezyklen belief sich auf 4 Zyklen im Median sowie im Interquartilsabstand (IQR).

Tabelle 8 zeigt die Dauer der Radiochemotherapie, das Zeitintervall vom Abschluss der Radiochemotherapie bis zur adjuvanten Operation, die Gesamtverweildauer im Krankenhaus von Beginn der Radiochemotherapie bis zum Abschluss der vollständigen Therapie und anschließenden Entlassung. Des Weiteren werden die Zeit zwischen Radiochemotherapie und der letzten dokumentierten Bildaufnahme sowie der letzte Patientenkontakt innerhalb der Nachsorge festgehalten.

Tabelle 8: Zeitintervalle

| Zeitintervalle im Verlauf der Radiochemotherapie | | |
|---|--------|------------|
| | Median | IQR |
| Dauer RCT in Tagen | 32 | 31–34 |
| in Tagen | | |
| Zeitintervall RCT beendet bis Operation | 41 | 33,25–54 |
| in Tagen | | |
| Gesamtdauer Beginn RCT bis Entlassung | 89 | 81–104 |
| in Tagen | | |
| Zeitintervall Ende RCT bis letzter Nachsorgetermin | 24 | 14–48,5 |
| in Monaten | | |
| Zeitintervall Ende RCT bis CT-Nachsorgeaufnahme | 13,5 | 7,25–36,75 |
| in Monaten | | |

Innerhalb des Patientenkollektivs konnten 85 der 92 Patienten einen Nachsorgetermin wahrnehmen (92,4 %). Bei 73 Personen (79,3 %) wurde eine CT-Bildaufnahme gemäß den festgelegten Studienvorgaben registriert und statistisch ausgewertet (Bildaquirierung mindestens 3 Monate nach Radiochemotherapie). Die restlichen Probanden wurden aufgrund fehlender Aufnahmen, einer frühzeitigen Rezidiv-Entwicklung inklusive einer Re-Bestrahlung oder eines Versterbens innerhalb von 3 Monaten nach RCT nicht berücksichtigt.

Die Rezidivrate innerhalb des Erhebungszeitraums belief sich auf 48,8 % (n = 45). 47,8 % entwickelten keine Anzeichen eines Rezidivs (n = 44). Bei drei Patienten konnten keine Angaben erhoben werden. Innerhalb der Rezidive waren 14,1 % (n = 13) Lokalrezidive des Ösophaguskarzinoms.

4.1.2. Hämatologische Daten

Während der Hospitalisierung und der Nachsorge wurden bei sämtlichen Teilnehmern zu definierten Zeitpunkten die Blutwerte untersucht.

Die Zeitpunkte spiegeln unterschiedliche Stadien des Therapieverlaufs der Patienten wider. Zeitpunkt 1 (t_1) erfasst die hämatologischen Parameter unmittelbar vor Beginn der Radiochemotherapie und dient als Ausgangs- sowie Vergleichswert für die späteren Messzeitpunkte.

Zeitpunkt 2 (t_2) zeigt den absoluten Nadir-Wert der hämatologischen Werte zwischen Abschluss der Radiochemotherapie und Ende der Hospitalisierung. Der Nadir-Wert wurde aus drei festen Zeitpunkten innerhalb der Hospitalisierung ermittelt. Die Zeitpunkte waren: unmittelbar nach Abschluss der Radiochemotherapie, direkt vor der adjuvanten Operation des Ösophagus sowie das hämatologische Blutbild vor der Entlassung (ENT). Bei einer durchschnittlichen Dauer von 89 Tagen vom Abschluss bis zur Entlassung fungiert der

errechnete Nadir-Wert als Marker für akute hämatologische Toxizitäten im Anschluss an die neoadjuvante Strahlentherapie.

Zeitpunkt 3 (t_3) wurde zur Einschätzung chronischer Blutbildveränderungen gewählt. Es wurden Blutbilder der ambulanten Nachsorge zwischen 6 und 12 Monaten nach absolvierter Radiochemotherapie ausgewertet und verglichen. Präferiert wurden hier Nachsorgetermine, die möglichst genau 12 Monate nach der Radiochemotherapie durchgeführt wurden.

Tabelle 9 zeigt die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen, 95 %-Konfidenzintervalle und Mediane der Hämoglobin-, Thrombozyten-, Leukozyten- und Lymphozyten-Werte zu den definierten Zeitpunkten t_{1-3} .

Tabelle 9: Hämatologische Parameter zu den Messzeitpunkten vor Radiochemotherapie (t_1), dem absoluten Nadir nach Radiochemotherapie bis zur Entlassung (t_2) und 6–12 Monate post Radiochemotherapie (t_3). a) Hämoglobin g/dl; b) Thrombozyten $\times 10^9/l$; c) Leukozyten $\times 10^9/l$; d) Lymphozyten $\times 10^9/l$

| Hämoglobin (g/dl) | | | |
|--------------------------|----------------|--------------|------------------|
| | prä RCT | Nadir | Nachsorge |
| n = 92 | | post RCT–ENT | 6–12m post RCT |
| Gültig | 92 | 92 | 40 |
| Fehlend | 0 | 0 | 52 |
| Mittelwert | 13,75 | 10,57 | 12,67 |
| Std.-Abweichung | 1,91 | 1,36 | 1,86 |
| 95 %-CI | 13,35–14,14 | 10,29–10,86 | 12,08–13,26 |
| Median | 14 | 10,7 | 12,75 |

a)

| Thrombozyten ($\times 10^9/l$) | | | |
|--|----------------|---------------|------------------|
| | prä RCT | Nadir | Nachsorge |
| n = 92 | | post RCT–ENT | 6–12m post RCT |
| Gültig | 92 | 92 | 40 |
| Fehlend | 0 | 0 | 52 |
| Mittelwert | 264,55 | 163,22 | 242,83 |
| Std.-Abweichung | 65,4 | 50,19 | 90,31 |
| 95 %-CI | 251,01–278,1 | 152,82–173,61 | 213,94–271,71 |
| Median | 261,5 | 157,5 | 227 |

b)

| Leukozyten (x10⁹/l) | | | |
|---------------------------------------|----------------|--------------|------------------|
| | prä RCT | Nadir | Nachsorge |
| n = 92 | | post RCT-ENT | 6-12m post RCT |
| Gültig | 92 | 92 | 40 |
| Fehlend | 0 | 0 | 52 |
| Mittelwert | 7,63 | 3,68 | 6,5 |
| Std.-Abweichung | 2,18 | 1,3 | 2,85 |
| 95 %-CI | 7,18-8,08 | 3,41-3,95 | 5,58-7,41 |
| Median | 7,35 | 3,38 | 5,5 |

c)

| Lymphozyten (x10⁹/l) | | | |
|--|----------------|--------------|------------------|
| | prä RCT | Nadir | Nachsorge |
| n = 92 | | post RCT-ENT | 6-12m post RCT |
| Gültig | 38 | 41 | 16 |
| Fehlend | 54 | 51 | 76 |
| Mittelwert | 1,74 | 0,45 | 0,87 |
| Std.-Abweichung | 0,55 | 0,24 | 0,49 |
| 95 %-CI | 1,56-1,92 | 0,38-0,53 | 0,61-1,13 |
| Median | 1,68 | 0,44 | 0,85 |

d)

Die Nadir-Blutwerte zum Zeitpunkt 2 wurden anschließend in die Schweregrade der hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE klassifiziert.

Hier ergab sich bei 97,8 % (n = 90) der Patienten eine Anämie von Grad 1 oder höher. Bei der Gradeinteilung der Thrombozytopenien nach Radiochemotherapie ergab sich bei 43,5 % (n = 40) der Probanden eine Thrombopenie des Grades 1 oder 2. 79,3 % (n = 73) entwickelten im Verlauf eine milde bis schwere Leukopenie (Grad 1 bis 3). Nahezu alle erfassten Patienten zeigten nach der Strahlentherapie eine Form der Lymphopenie. Der Schweregrad variierte hier von Grad 1 bis 4. Die genauen Verteilungen der jeweiligen akuten hämatologischen Toxizitäten sind in Tabelle 10a) ersichtlich.

Tabelle 10b) zeigt die hämatologischen Toxizitäten gemäß CTCAE-Einteilung im Rahmen der Langzeitnachsorge 12 Monate nach Abschluss der Radiochemotherapie (t₃) und vermittelt ein Bild chronischer Blutbildveränderungen im Gesamtkollektiv.

Bei der Einteilung in die CTCAE-Schweregrade ergab sich hier bei 28,3 % der Patienten eine Anämie des Schweregrades 1 oder 2. Die Thrombozytopenie-Rate sank auf lediglich 5,4 % der Patienten bei einem Ausprägungsgrad von 1. Ebenso zeigten die Leukozyten-Werte bei nur noch 8,7 % aller Probanden eine Leukopenie. Eine Interpretation der Lymphopenien war aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte innerhalb der Nachsorge schwierig. Es zeigte sich

bei Betrachtung der absoluten Fallzahlen, dass bei 15,2 % der Patienten eine milde bis moderate Lymphopenie vorlag. Bei Betrachtung der relativen Prozentwerte wiesen 87,5 % (n = 14) der gültigen Fälle eine Lymphopenie auf.

Tabelle 10: Häufigkeiten hämatologischer Toxizitäten nach CTCAE-Einteilung v.5.0 mit Schweregrad-Unterteilung mit: (a) akuten Toxizitäten, (b) chronischen Toxizitäten und (c) klinisch relevanten Ereignissen innerhalb der Nachsorge

| akute hämatologische Toxizitäten | | | chronische hämatologische Toxizitäten | | |
|---|----|-------------|--|----|-------------|
| CTCAE-Schweregrad | | | CTCAE-Schweregrad | | |
| n = 92 | n | % (rel. %) | n = 92 | n | % (rel.%) |
| Anämie | 90 | 97,8 | Anämie | 26 | 28,3 (65) |
| Grad 1 | 61 | 66,3 | Grad 1 | 22 | 23,9 |
| Grad 2 | 26 | 28,3 | Grad 2 | 4 | 4,4 |
| Grad 3 | 3 | 3,3 | | | |
| keine Anämie | 2 | 2,2 | keine Anämie | 14 | 15,2 (35) |
| Fehlend | 0 | 0 | Fehlend | 52 | 56,5 |
| Thrombopenie | 40 | 43,5 | Thrombopenie | 5 | 5,4 (12,5) |
| Grad 1 | 37 | 40,2 | Grad 1 | 5 | 5,4 |
| Grad 2 | 3 | 3,3 | | | |
| keine Thrombopenie | 52 | 56,5 | keine Thrombopenie | 35 | 38,1 (87,5) |
| Fehlend | 0 | 0 | Fehlend | 52 | 56,5 |
| Leukopenie | 73 | 79,3 | Leukopenie | 8 | 8,7 (20) |
| Grad 1 | 44 | 47,8 | Grad 1 | 6 | 6,5 |
| Grad 2 | 28 | 30,4 | Grad 2 | 1 | 1,1 |
| Grad 3 | 1 | 1,1 | Grad 3 | 1 | 1,1 |
| keine Leukopenie | 19 | 20,7 | keine Leukopenie | 32 | 34,8 (80) |
| Fehlend | 0 | 0 | Fehlend | 52 | 56,5 |
| Lymphopenie | 40 | 43,5 (97,6) | Lymphopenie | 14 | 15,2 (87,5) |
| Grad 1 | 2 | 4,9 | Grad 1 | 6 | 6,5 |
| Grad 2 | 11 | 26,8 | Grad 2 | 5 | 5,4 |
| Grad 3 | 24 | 58,5 | Grad 3 | 3 | 3,3 |
| Grad 4 | 3 | 7,3 | | | |
| keine Lymphopenie | 1 | 1,1 (2,4) | keine Lymphopenie | 2 | 2,2 (12,5) |
| Fehlend | 51 | 55,4 | Fehlend | 76 | 82,6 |

a)

b)

| Klinische Ereignisse | | |
|-----------------------------|----------|----------|
| n = 92 | n | % |
| Vaskuläre Ereignisse | 14 | 15,2 |
| Thrombose | 5 | 5,4 |
| Lungenembolie | 9 | 9,8 |
| kein Ereignis | 77 | 83,7 |
| Fehlend | 1 | 1,1 |
| Infektiöses Ereignis | 49 | 53,3 |
| Pneumonie | 29 | 31,5 |
| ARDS | 2 | 2,2 |
| Sepsis | 4 | 4,3 |
| kein Ereignis | 42 | 45,7 |
| Fehlend | 1 | 1,1 |

c)

Tabelle 10c) präsentiert das Auftreten vaskulärer und infektiöser Ereignisse des Kollektivs vom Abschluss der Therapie bis zum letzten dokumentierten Nachsorgetermin. Während der Nachsorgeperiode traten bei 15,2 % (n = 14) der Patienten vaskuläre Komplikationen auf. Bei 53,3 % (n = 49) der Patienten wurden schwerwiegende Infektionen dokumentiert, darunter 31,5 % mit einer Pneumonie (n = 29).

Die Analyse des zeitlichen Verlaufs der hämatologischen Parameter vom Ausgangswert t_1 zu den Testzeitpunkten t_2 (Nadir nach RCT bis ENT) sowie zum Nachsorgetermin t_3 nach 6 bis 12 Monaten erfolgte mittels Wilcoxon-Tests. Zum Testzeitpunkt t_2 zeigte sich dabei ein signifikanter Abfall bei allen hämatologischen absoluten Nadirwerten nach RCT. Der Hb-Wert sank von ursprünglich 13,75 g/dl auf 10,57 g/dl, die Thrombozyten von $264,55 \times 10^9/l$ auf $163,22 \times 10^9/l$, die Leukozyten von $7,63 \times 10^9/l$ auf $3,68 \times 10^9/l$ und die Lymphozyten von $1,74 \times 10^9/l$ auf $0,45 \times 10^9/l$. Alle Testungen waren mit einem $p < 0,001$ hochgradig signifikant.

Die anschließende Testung zwischen dem Ausgangswert t_1 und dem Langzeitwert t_3 , mindestens 6 Monaten nach RCT, ergab folgende Ergebnisse:

Das Hämoglobin war weiterhin gering, dennoch signifikant zum Ausgangswert erniedrigt mit 12,67 g/dl ($p = 0,003$). Ähnlich schwach erniedrigt zeigten sich die Thrombozyten mit $242,83 \times 10^9/l$ ($p = 0,007$) und die Leukozyten mit $6,5 \times 10^9/l$ ($p = 0,009$). Trotz einer Reduktion der Lymphozyten von $1,74 \times 10^9/l$ auf $0,87 \times 10^9/l$ war der Wilcoxon-Test bei lediglich fünf gültigen Fällen zwischen t_1 und t_3 mit $p = 0,345$ nicht signifikant aus.

4.1.3. Volumetrische Milzparameter

Von allen 92 Probanden konnte die Milz vor Therapiebeginn konturiert und volumetrisch bestimmt werden. Nach Berücksichtigung der Studienbedingungen wurden 76 Kontrollaufnahmen innerhalb der Nachsorge zur weiteren volumetrischen Verlaufsauswertung verwendet. Bei Betrachtung der Milzvolumina vor Radiochemotherapie und zum Zeitpunkt der Nachsorge zeigte sich im Median ein Volumenabfall von $-29,45 \text{ cm}^3$. Dies entspricht einer relativen Volumenreduzierung auf 87,67 %.

Ein Wilcoxon-Test der 76 Milzvolumina in cm^3 vor Therapieeinleitung (Median: 210,65; Mittelwert: 223,54; SD: 119,16) und der entsprechenden Volumina bei Nachsorgeaufnahme (Median: 178,15; Mittelwert: 189,89; SD: 99,78) fiel mit einem p-Wert von $< 0,001$ stark signifikant aus.

Abbildung 4 zeigt eine Boxplot-Darstellung der Milzvolumina; Weitere Volumenparameter sind in Tabelle 11 gelistet.

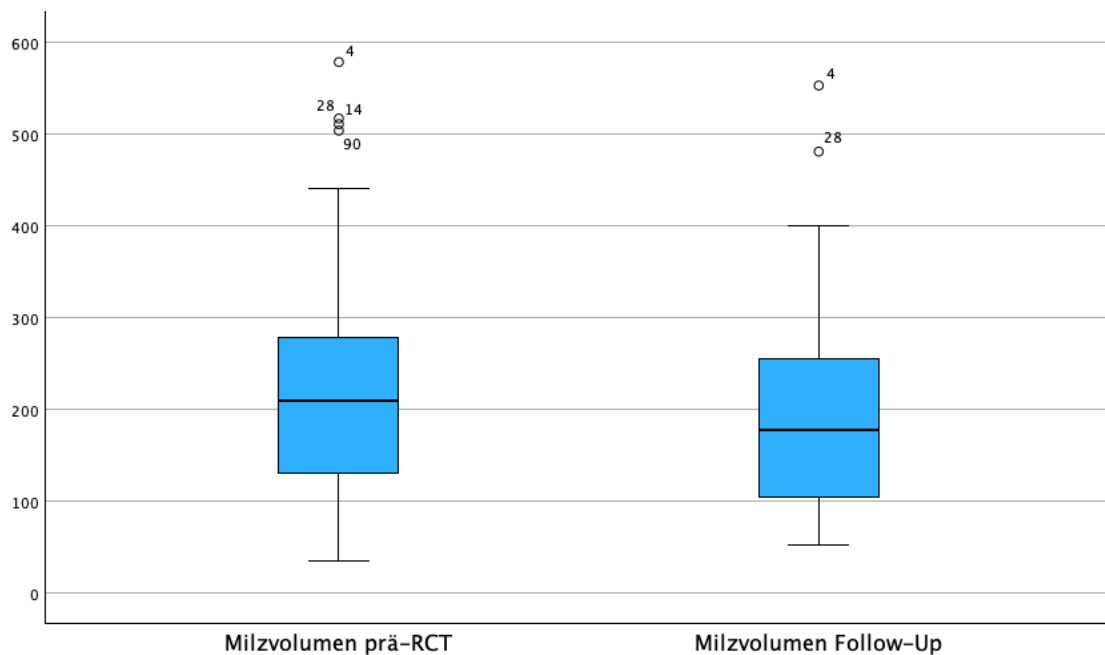


Abbildung 4: Medianer Volumenabfall der Milz vor der Radiochemotherapie und bei Nachsorgeaufnahme, Volumen in cm^3

Tabelle 11: Milzvolumina vor Radiochemotherapie und bei Kontrolluntersuchung mit entsprechender Volumen-Differenz

| Milzvolumina | | | | |
|---------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | V vor RCT | V bei Nachsorge | Volumendifferenz | rel. V bei Nachsorge |
| n = 92 | cm³ | cm³ | cm³ | % |
| Gültig | 92 | 76 | 76 | 76 |
| Fehlend | 0 | 16 | 16 | 16 |
| Mittelwert | 218,22 | 189,89 | -33,65 | 89,27 |
| Standardabweichung | 117,51 | 99,78 | 47,44 | 22,75 |
| Median | 207,75 | 178,15 | -29,45 | 87,67 |
| 25 %-Perzentile | 127,95 | 105,23 | -54,85 | 72,76 |
| 75 %-Perzentile | 280,05 | 256,38 | 1,78 | 101 |

4.1.4. Dosimetrische Belastung der Milz

Die Auswertung der Milz-Strahlendosis zeigte eine Dosisbelastung von 7,57 Gy im Median (IQR 3,22–12,06). Von 92 volumetrierten Milzorganen erfuhren 58 Organe eine gemittelte Strahlenbelastung von mindestens 5 Gy; dies entspricht 63,04 % der gesamten Studienpopulation. Das Histogramm in Abbildung 5 zeigt die Verteilung der mittleren Dosis des Milzgewebes im Gesamtkollektiv.

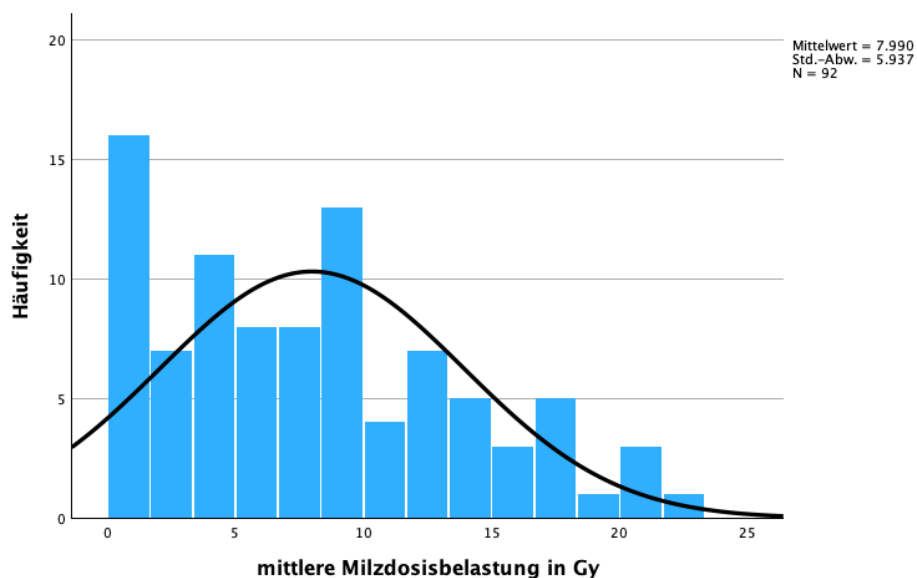


Abbildung 5: Verteilung der mittleren Dosisbelastung der Milz

Es wurden im Median 45,64 % des ursprünglichen Milzvolumens mit einer Strahlendosis von 5 Gy bestrahlt. Dies entsprach einem Absolutwert von 79,44 cm³ Milzgewebe. 21,83 % (43,99

cm³) der Milz wurden mit 10 Gy bestrahlt, 8,05 % (15,65 cm³) mit 20 Gy und 2,57 % beziehungsweise 5,73 cm³ der Milz erfuhren eine Strahlenbelastung von 30 Gy. Eine Übersicht der Verteilung der Milz-Dosisbelastung ist Tabelle 12 zu entnehmen. Das Dosis-Volumen-Histogramm der Milz, abhängig vom relativen Milzvolumen, ist in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 12: Dosisbelastung der Milz, mittlere Strahlendosis (D_{mean}) in Gray, V5–V30 in absoluter Volumenangabe (cm³) und relativer Volumenanteil der Milz (%)

| Dosisbelastung der Milz | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|------|
| n = 92 | D_{mean} | V5 | | V10 | | V20 | | V30 | |
| | Gy | cm ³ | % | cm ³ | % | cm ³ | % | cm ³ | % |
| Mittelwert | 7,99 | 97,28 | 45,06 | 64,78 | 31,54 | 26,76 | 13,08 | 11,58 | 5,89 |
| Standardabweichung | 5,94 | 88,9 | 34,32 | 67 | 30,27 | 32,92 | 14,97 | 14,87 | 8,49 |
| Median | 7,57 | 79,44 | 45,64 | 43,99 | 21,83 | 15,65 | 8,05 | 5,73 | 2,57 |
| 25 %-Perzentile | 3,22 | 22,94 | 12,75 | 11,1 | 5,69 | 2,09 | 1,17 | 0 | 0 |
| 75 %-Perzentile | 12,06 | 151,48 | 73,12 | 99,76 | 51,45 | 36,09 | 19,02 | 18,14 | 8,59 |

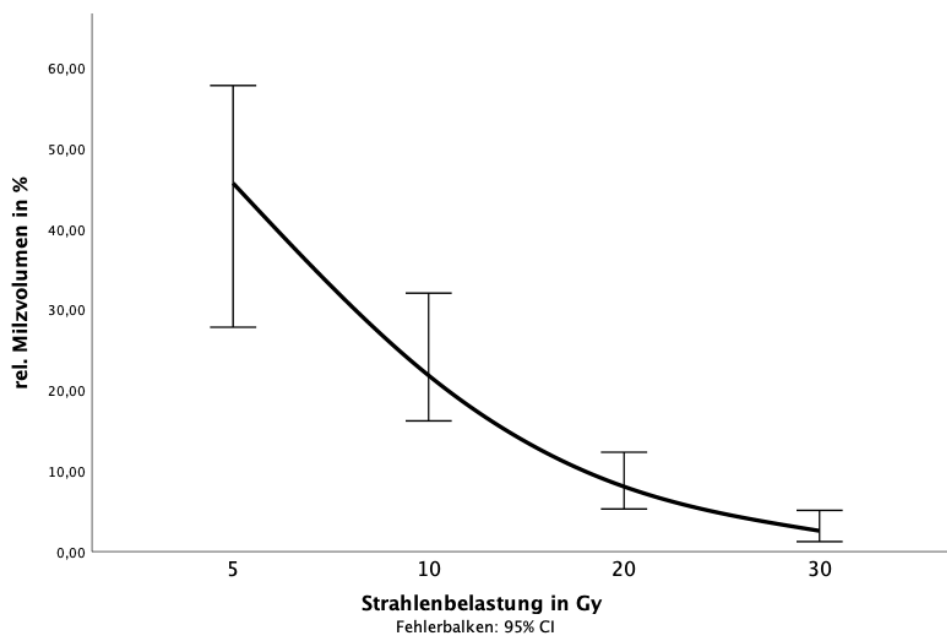


Abbildung 6: Dosis-Volumen-Histogramm der Milz bei neoadjuvanter CROSS-Therapie bei Ösophaguskarzinom. Die Linie entspricht dem Median, die Fehlerbalken den 95 %-Konfidenzintervallen

4.2. Korrelationsanalyse der Dosisvolumenparameter

Für die Untersuchung eines dosisabhängigen Einflusses der Milzbestrahlung auf im Verlauf auftretende hämatotoxische Nebenwirkungen wurden Korrelationsanalysen mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation angewandt. Bei Signifikanz wurde der Korrelationskoeffizient (r) berichtet. Für die dichotomen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Die Testungen wurden zu den Messzeitpunkten t_2 und t_3 durchgeführt und umfassten alle definierten DVH-Parameter und die zu untersuchenden hämatologischen absoluten Variablen. Neben den hämatologischen Parametern wurde außerdem auf signifikante Zusammenhänge zwischen einer posttherapeutischen Veränderung des Milzvolumens bei Nachsorge und gehäuften klinischen Toxizitäten als Hinweis auf eine Hyposplenie getestet.

4.2.1. Korrelation akuter hämatologischer Blutbildveränderungen nach RCT

Maßgebend für die Korrelationsanalyse der akuten Blutbild-Toxizitäten war der absolute Nadir-Wert des Hämoglobins, der Thrombozyten, Leukozyten und Lymphozyten ab Abschluss der Radiochemotherapie bis zur Entlassung der Patienten (Zeitpunkt t_2).

Bei Analyse des Hämoglobins konnte eine signifikante Korrelation des absoluten V5 ($p = 0,034$; $r = 0,221$) und des absoluten V10 ($p = 0,030$; $r = 0,227$) festgestellt werden. Demnach stieg bei Erhöhung der absoluten Milzdosis von 5 und 10 Gy ebenfalls der Hb-Wert in der akuten posttherapeutischen Phase.

Negativ korrelierend zeigte sich der Thrombozyten-Nadir mit multiplen Dosisvolumenparametern der Milz. Die absolute Thrombozytenzahl sank signifikant bei Erhöhung der mittleren Dosis ($p = 0,002$; $r = -0,314$), des absoluten V5 ($p < 0,001$; $r = -0,389$), des relativen V5 ($p < 0,001$; $r = -0,383$), des absoluten V10 ($p = 0,004$; $r = -0,297$) sowie des relativen V10 ($p = 0,013$; $r = -0,258$).

Weder beim absoluten Leukozyten-Nadir noch beim absoluten Lymphozyten-Nadir konnten signifikante Korrelationen festgestellt werden.

Eine detaillierte Übersicht aller Korrelationstestungen zwischen den jeweiligen Nadir-Werten und den Dosisparametern der Milz ist Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Spearman-Korrelation der Milzdosisparameter und der absoluten Blutbild-Nadirwerte zum Testzeitpunkt t_2 mit den jeweiligen p-Werten

| t_2 | D_{mean} | V5 | | V10 | | V20 | | V30 | |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| | | a | % | a | % | a | % | a | % |
| Hämoglobin | 0,095 | 0,034 | 0,133 | 0,030 | 0,078 | 0,608 | 0,808 | 0,962 | 0,849 |
| Thrombozyten | 0,002 | < 0,001 | < 0,001 | 0,004 | 0,013 | 0,124 | 0,240 | 0,465 | 0,729 |
| Leukozyten | 0,515 | 0,768 | 0,356 | 0,917 | 0,506 | 0,278 | 0,114 | 0,184 | 0,100 |
| Lymphozyten | 0,931 | 0,915 | 0,905 | 0,916 | 0,710 | 0,349 | 0,385 | 0,399 | 0,513 |

4.2.2. Korrelation zu chronischen hämatologischen Blutbildveränderungen

Für die Untersuchung chronischer Toxizitäten wurden hämatologische Datensätze der Patienten im Rahmen der Nachsorge verwendet. Die Daten fallen in ein Zeitfenster von 6 bis 12 Monaten nach Abschluss der Radiochemotherapie und wurden als Zeitpunkt t_3 definiert. Es konnten die jeweiligen Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozyten-Werte von 40 Patienten ausgewertet werden. Lymphozyten-Werte wurden von 16 Probanden innerhalb der Nachsorge erhoben.

Langfristig ließ sich kein Einfluss der Milzdosisbelastung auf den Hämoglobingehalt nach 6 bis 12 Monaten post-Radiochemotherapie nachweisen. Bei den Thrombozytenwerten ergaben sich zum Langzeit-Messpunkt t_3 , im Gegensatz zu t_2 , keine signifikanten Korrelationen zur Milzdosisbelastung. Ebenso bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den DVH-Parametern der Milz und der Lymphozytenzahl. Hingegen konnte eine neue negative Korrelation zwischen Leukozytenzahl und mehreren Dosisparametern identifiziert werden. Die mittlere Milzdosis ($p = 0,009$; $r = -0,411$), das relative V5 ($p = 0,020$; $r = -0,367$), das relative V10 ($p = 0,013$; $r = -0,390$), das absolute V20 ($p = 0,006$; $r = -0,430$), das relative V20 ($p = 0,002$; $r = -0,476$), das absolute V30 ($p = 0,041$; $r = -0,325$) und das relative V30 ($p = 0,023$; $r = -0,360$) zeigten alle einen negativen signifikanten Einfluss auf die Leukozytenzahl im langfristigen Verlauf. Alle Testergebnisse zum Testzeitpunkt t_3 mit den jeweiligen p-Werten sind in Tabelle 14 dargestellt.

4.2.3. Korrelation zu klinischen Toxizitäten und zum Milzvolumen

Insgesamt konnte von 76 Patienten eine CT-Kontrollaufnahme für die Analyse der absoluten Volumendifferenz und der relativen Milzvolumina ausgewertet werden. Verwendet wurde bei allen Patienten die jeweils aktuellste Nachsorge-Aufnahme bis einschließlich zum Stichtag der Studie.

Tabelle 14: Spearman-Korrelation der Milzdosisparameter und der absoluten Blutbildwerte zum Testzeitpunkt t_3 mit den jeweiligen p-Werten

| t_3 | D_{mean} | V5 | | V10 | | V20 | | V30 | |
|--------------|-------------------|-------|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | a | % | a | % | a | % | a | % |
| Hämoglobin | 0,508 | 0,629 | 0,747 | 0,727 | 0,577 | 0,837 | 0,617 | 0,980 | 0,789 |
| Thrombozyten | 0,411 | 0,283 | 0,314 | 0,283 | 0,633 | 0,780 | 0,935 | 0,826 | 0,635 |
| Leukozyten | 0,009 | 0,181 | 0,020 | 0,052 | 0,013 | 0,006 | 0,002 | 0,041 | 0,023 |
| Lymphozyten | 0,909 | 0,909 | 0,720 | 0,778 | 0,845 | 0,833 | 0,765 | 0,417 | 0,379 |

Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem absoluten V5 ($p = 0,018$; $r = -0,271$) und dem absoluten V10 der Milz ($p = 0,019$; $r = -0,268$) mit der absoluten Volumendifferenz. Je größer das Volumen der Milz mit 5 Gy und 10 Gy bestrahlt wurde, desto kleiner fiel das

Volumen bei Nachsorge aus. Relevant waren besonders die niedrigen Dosisparameter mit großer Volumenbeteiligung der Milz. Die höheren Dosiswerte mit tendenziell kleineren betroffenen Volumina blieben nicht signifikant. Daneben zeigten die relativen Dosisparameter keinen signifikanten Einfluss auf das absolute sowie relative Milzvolumen.

Die Analyse bezüglich signifikanter Häufungen von aktendokumentierten schwerwiegenden Infektionen im Rahmen der Nachsorge bis einschließlich zum letzten Patientenkontakt ergab keine relevanten Unterschiede in Abhängigkeit von der applizierten Milzdosis.

Auch die Pneumonie-Rate fiel bei allen DVH-Parametern nicht signifikant unterschiedlich aus. Ebenso konnten keine signifikanten Häufungen zwischen Milzdosis und vaskulären Ereignissen dokumentiert werden. Alle Testungen der klinischen Toxizitäten, die potentiell mit einer Hyposplenie assoziiert sein könnten, fielen negativ aus.

Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 15 zu finden.

Tabelle 15: Korrelation der Milzdosisparameter mit der absoluten/relativen Volumendifferenz der Milz bei Nachsorge sowie Häufungen klinischer Toxizitäten

| | D _{mean} | V5 | | V10 | | V20 | | V30 | |
|---------------------|-------------------|--------------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | a | % | a | % | a | % | a | % |
| Δ Milzvolumen | 0,434 | 0,018 | 0,990 | 0,019 | 0,737 | 0,083 | 0,941 | 0,643 | 0,331 |
| % Milzvolumen | 0,424 | 0,208 | 0,961 | 0,106 | 0,705 | 0,392 | 0,842 | 0,687 | 0,130 |
| Infektion | 0,966 | 0,374 | 0,938 | 0,739 | 0,793 | 0,561 | 0,900 | 0,512 | 0,761 |
| Pneumonie | 0,136 | 0,305 | 0,111 | 0,269 | 0,160 | 0,363 | 0,212 | 0,556 | 0,364 |
| Vaskuläres Ereignis | 0,609 | 0,192 | 0,399 | 0,632 | 0,931 | 0,667 | 0,926 | 0,386 | 0,583 |

4.3. Überlebenszeitanalyse

4.3.1. Überleben (OS) des Gesamtkollektivs

Für die Untersuchung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse angewandt.

Die Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs nach durchgeführter CROSS-Therapie sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Abbildung 7 visualisiert die Kaplan-Meier-Kurve für das gesamte Kollektiv.

Im Gesamtpatientenkollektiv lag das mittlere Überleben bei 49,24 Monaten (95 %-CI: 42,99–55,49). Der Median konnte nicht bestimmt werden, da nach Abschluss des Erhebungszeitraums mehr als 50 % der Patienten überlebt hatten. Das 75 %-Perzentil betrug 21,19 Monate. Die minimale Überlebenszeit belief sich auf 1,74 Monate, die maximal dokumentierte Überlebenszeit war 73,63 Monate.

Die 1-Jahres-Überlebensrate wird mit 85,6 %, die 2-Jahres-Überlebensrate mit 69,5 % angegeben. Ein 5-Jahres-Überleben wurde bei insgesamt 52,8 % festgestellt.

Tabelle 16: Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs nach stattgefundener CROSS-Therapie; n.b. = nicht berechnet

| Gesamtüberleben nach CROSS-Therapie | |
|--|-------------|
| n = 92 | |
| Mittelwert in Monaten | 49,24 |
| Standardabweichung | 3,19 |
| 95 %-Konfidenzintervall | 42,99–55,49 |
| Median in Monaten | n.b. |
| 75 %-Perzentile | 21,19 |
| Minimum–Maximum | 1,74–73,63 |
| 1-Jahres-Überleben | 85,60 % |
| 2-Jahres-Überleben | 69,50 % |
| 5-Jahres-Überleben | 52,80 % |

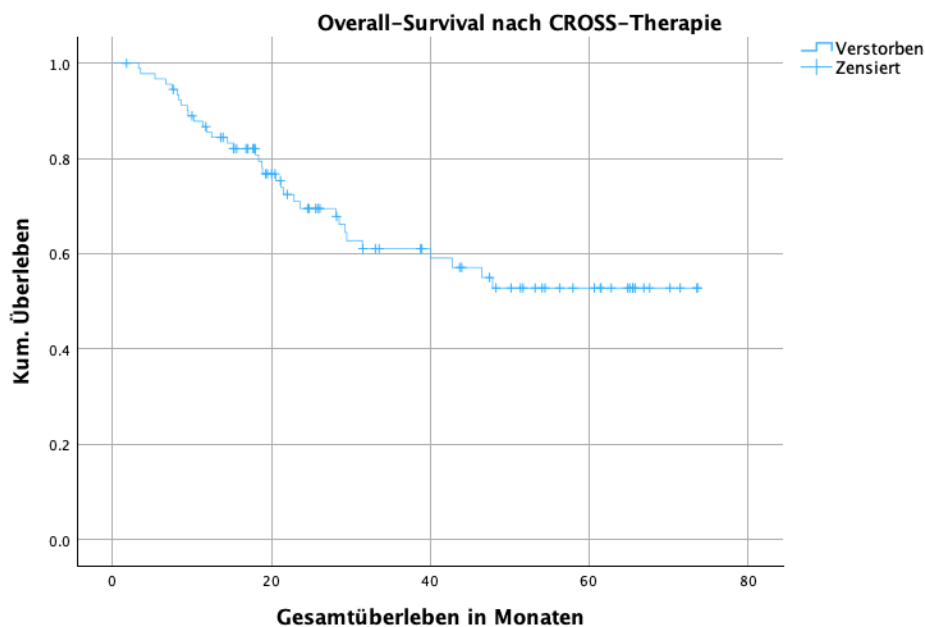


Abbildung 7: Graphische Darstellung des overall survivals im Gesamtkollektiv (n = 92)

4.3.2. Progressionsfreies Überleben (PFS) des Gesamtkollektivs

Die deskriptiven Daten des progressionsfreien Überlebens nach erfolgter Therapie des Ösophagus-Ca werden in Tabelle 17 aufgeführt, gefolgt von einer grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 8.

Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach CROSS-Therapie

| Progressionsfreies Überleben nach CROSS-Therapie | |
|--|-------------|
| n = 92 | |
| Mittelwert in Monaten | 37,03 |
| Standardabweichung | 3,42 |
| 95 %-Konfidenzintervall | 30,32–43,74 |
| Median in Monaten | 21,19 |
| 75 %-Perzentile | 9,20 |
| Minimum–Maximum | 0,89–73,63 |
| 1-Jahres-PFS | 64,40 % |
| 2-Jahres-PFS | 48,50 % |
| 5-Jahres-PFS | 37,10 % |

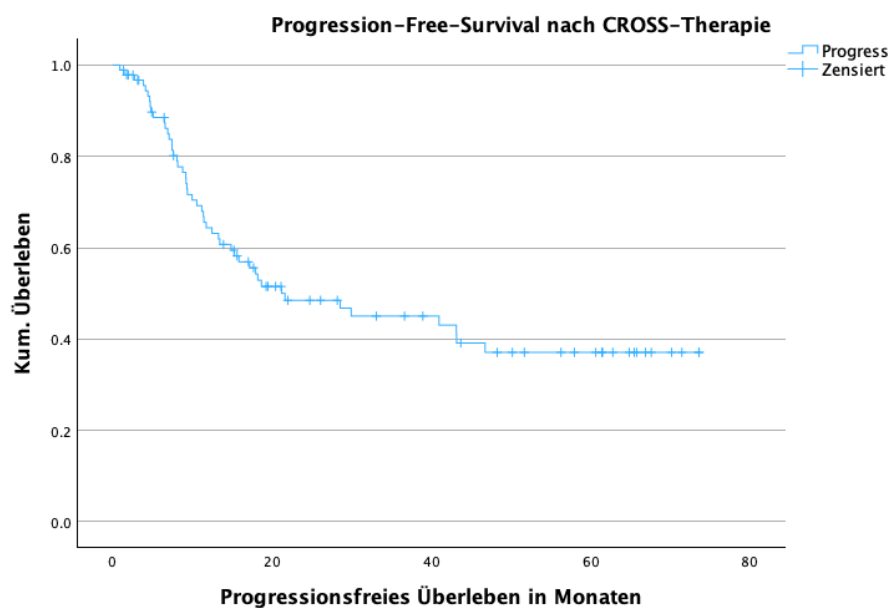


Abbildung 8: Darstellung des progression-free survivals im Gesamtkollektiv (n = 92)

Es zeigte sich eine mittlere PFS von 37,03 Monaten (95 %-CI: 30,32–43,74). Die mediane Zeit ohne Rezidiv betrug 21,19 Monate. 25 % der Patienten erlitten nach 9,2 Monaten ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung des Ösophagus-Ca. Das kürzeste PFS im Kollektiv lag bei 0,89 Monaten, das maximale PFS war mit 73,63 Monaten so lang wie die längste OS. Die 1-Jahres-PFS wird mit 64,4 %, die 2-Jahres-PFS mit 48,5 % angegeben. Eine 5-Jahres-PFS konnte lediglich bei 37,1 % dokumentiert werden.

4.3.3. Cox-Regressionsanalyse signifikanter Prädiktoren auf das OS

Ziel der Cox-Regressionsanalyse war es, die milzdosisabhängigen Prädiktoren auf einen möglichen Einfluss auf das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv zu untersuchen.

Bei der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten sich erwartungsgemäß das Patientenalter und ein Tumorrezidiv der bösartigen Grunderkrankung als hochsignifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben. Nicht signifikant waren die Histologie des Ösophagus-Ca und die Lokalisation des Karzinoms. Ebenso fielen das Geschlecht, der Cologne-Regressionsscore sowie die jeweils angewandte Bestrahlungstechnik im Rahmen der Radiotherapie unter das Signifikanzniveau. Auch alle erhobenen hämatologischen Laborparameter vor RCT zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das OS.

Bei Betrachtung der getesteten Milzdosiswerte fiel ein Wert deutlich im Vergleich zu den anderen Dosisvolumenwerten auf. Der relative Volumenanteil der Milz unter einer Dosisbelastung von 5 Gy zeigte sich als einziger Prädiktor mit $p = 0,023$ signifikant auf das Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio von V5 (%) betrug 1,012 bei einem 95 %-CI von 1,002–1,023. Alle weiteren Dosisvolumenparameter der Milz hatten keinen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit.

Die Analysedaten der Cox-Regression aller Prädiktoren sind Tabelle 18 zu entnehmen.

4.4. Subgruppenbildung und Analyse des Faktors Milz V5 (%)

Im Gesamtkollektiv lag die relative Volumenbelastung der Milz von 5 Gy im Mittel bei 45,06 % und im Median bei 45,64 %. Die Standardabweichung belief sich auf 34,32 % und das 95 %-Konfidenzintervall betrug 37,96–52,17 %.

Um den Einfluss des signifikant getesteten Faktors der relativen V5-Belastung der Milz genauer zu untersuchen, wurde in einer Subanalyse der Prädiktor Milz V5 (relativ oder %) in drei Untergruppen zu jeweils einem Drittel der prozentualen Volumenbelastung unterteilt. Teilgruppe 1 erhielt eine Dosis von 5 Gy auf bis zu $1/3$ des relativen Milzvolumens ($n = 38$; ca. 41,3 %). Gruppe 2 erfuhr zwischen $1/3$ und einschließlich $2/3$ des relativen Milzvolumens eine Dosis von 5 Gy ($n = 27$; ca. 29,3 %). Bei Subgruppe 3 wurden mehr als $2/3$ des Gesamtvolumens der Milz mit 5 Gy bestrahlt ($n = 27$; ca. 29,3 %). Zur Vereinfachung lautet die Gruppenbezeichnung im weiteren Verlauf der Arbeit: $1/3$, $2/3$, $3/3$.

Tabelle 18: Univariable Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung von Prädiktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,05$; $n = 92$); HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall

| Variable | HR | 95 %-CI | p-Wert |
|---|--------------|--------------------|--------------|
| Patientenalter | 1,052 | 1,011–1,095 | 0,013 |
| Geschlecht (w vs. m) | 0,831 | 0,387–1,784 | 0,635 |
| Histopathologie (ACA vs. PEC) | 1,301 | 0,588–2,881 | 0,516 |
| Cologne-Regressionscore (Grad 1-4) | | | 0,117 |
| Bestrahlungstechnik (Rotation vs. Linear) | 1,943 | 0,902–4,183 | 0,09 |
| Tumor-Rezidiv Ösophagus-Ca | 3,800 | 1,708–8,451 | 0,001 |
| Tumorkalisation (AZR in cm) | 0,992 | 0,932–1,056 | 0,8 |
| Baseline Hämoglobin (vor RCT) | 1,024 | 0,844–1,241 | 0,811 |
| Baseline Thrombozyten (vor RCT) | 1,004 | 1,000–1,009 | 0,073 |
| Baseline Leukozyten (vor RCT) | 0,997 | 0,857–1,160 | 0,97 |
| Baseline Lymphozyten (vor RCT) | 1,228 | 0,465–3,245 | 0,678 |
| Milz D_{mean} (in Gy) | 1,042 | 0,985–1,102 | 0,152 |
| Milz V5 (absolut in cm^3) | 1,002 | 0,999–1,006 | 0,195 |
| Milz V10 (absolut in cm^3) | 1,002 | 0,997–1,007 | 0,446 |
| Milz V20 (absolut in cm^3) | 0,999 | 0,988–1,011 | 0,909 |
| Milz V30 (absolut in cm^3) | 1,004 | 0,983–1,025 | 0,735 |
| Milz V5 (relativ in %) | 1,012 | 1,002–1,023 | 0,023 |
| Milz V10 (relativ in %) | 1,006 | 0,995–1,017 | 0,267 |
| Milz V20 (relativ in %) | 0,995 | 0,971–1,020 | 0,711 |
| Milz V30 (relativ in %) | 1,002 | 0,966–1,039 | 0,926 |

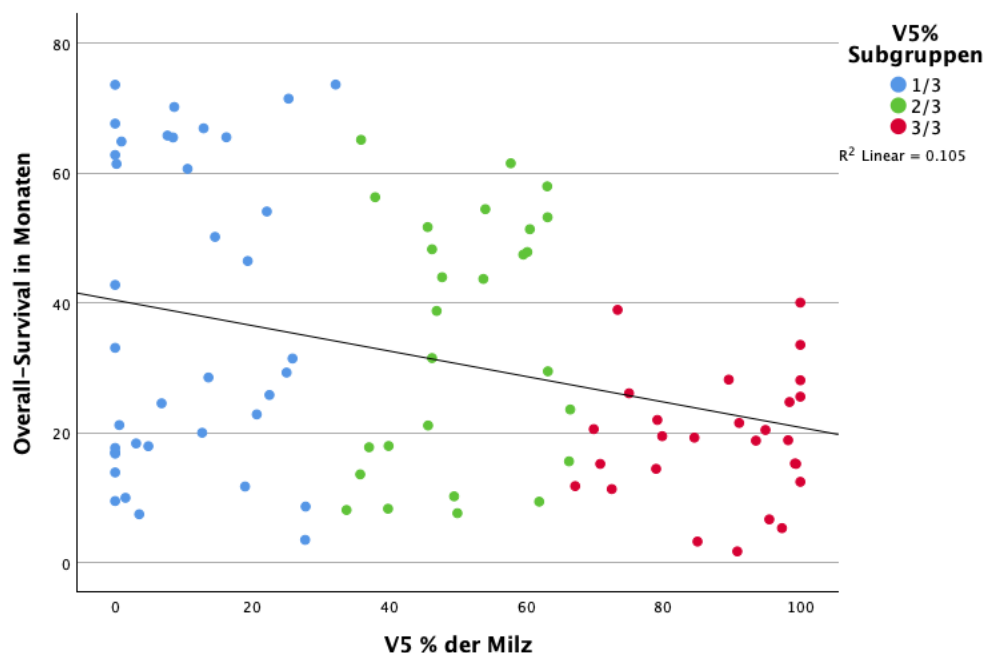


Abbildung 9: Streudiagramm des Gesamtüberleben mit V5 (%)-Subgruppen-Unterteilung

Abbildung 9 veranschaulicht grafisch die Subgruppenunterteilung im Gesamtkollektiv und den signifikanten Abfall des Gesamtüberlebens.

Die so entstandenen Teilgruppen wurden erneut auf signifikante Überlebensunterschiede bezüglich OS und PFS mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Cox-Regression getestet und miteinander verglichen.

4.4.1. Überlebenszeitanalyse der Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Testung

In Abbildung 10 sind die Gesamtüberlebenszeiten der verschiedenen Subgruppen dargestellt, die jeweils ein Drittel des relativen Volumens der Milzdosis V5 aufweisen. Während die Subgruppen 1/3 und 2/3 einen ähnlichen Verlauf verzeichnen, ist bei Teilgruppe 3/3 ein Abfall im Überleben erkennbar.

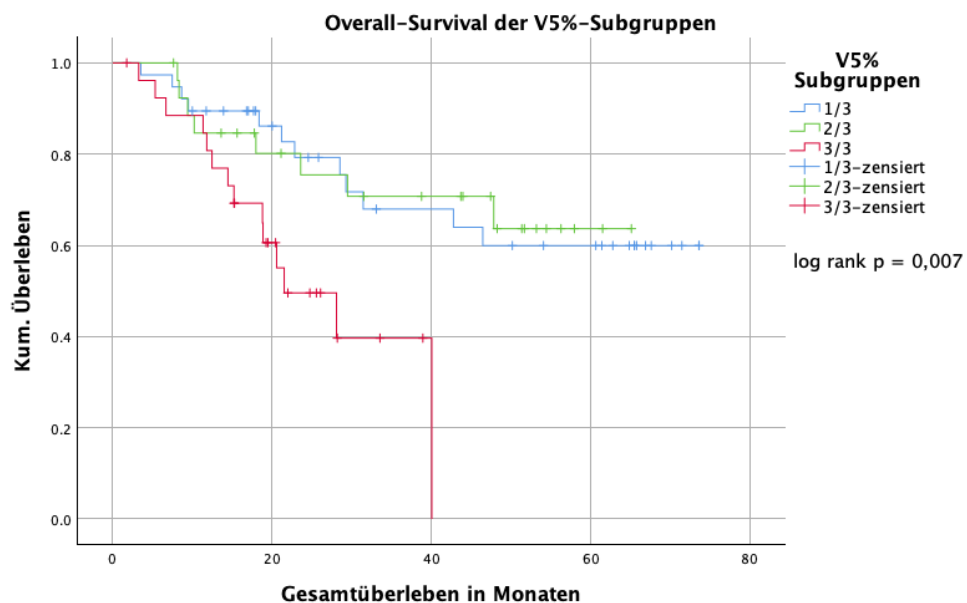


Abbildung 10: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens der Subgruppen Milz V5 (%); Log-Rank-Testung p = 0,007

Der Log-Rank-Test mit einer Signifikanz von $p = 0,007$ bestätigt einen statistisch signifikanten Unterschied der drei Gruppen untereinander im Gesamtüberleben und ist in Abbildung 10 dargestellt. Im Durchschnitt überlebten Patienten bei einer Milz-Strahlendosis von 5 Gy und einer Volumenbelastung von bis zu 1/3 des Milzvolumens 53,97 Monate. Bei einem bestrahlten Milzvolumen von bis zu 2/3 des relativen Volumens der Milz bei 5 Gy entsprach die Überlebenszeit 49,52 Monate. Bei Überschreitung der Strahlenbelastung auf über 2/3 des relativen Milzvolumens sank die mittlere Überlebenszeit auf nur noch 25,71 Monate. Im Median lebten Patienten mit einer Milz-Dosis-Volumenbelastung von 5 Gy bei über 2/3 Bestrahlung des Milzvolumens lediglich 21,52 Monate. Die beiden anderen Subgruppen zeigten über 50 % Überlebende nach Ablauf des Erhebungszeitraums. Der Median konnte

hier nicht bestimmt werden. Zudem sank das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe mit mehr als 2/3 Milzvolumenbestrahlung unter 5 Gy Strahlendosis auf 0 %. In den Gruppen mit bis zu 1/3 und 2/3 bestrahltem Milzvolumen lagen bei gleicher Dosis die 5-Jahres-Überlebensraten bei knapp 60 %. Alle erhobenen Daten sind in Tabelle 19 dokumentiert.

Tabelle 19: Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppen Milz - V5 (%) nach abgeschlossener CROSS-Therapie; n.b. = nicht berechnet

| OS: V5 (%) - Subgruppen | 1/3 | 2/3 | 3/3 |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| n = 92 | | | |
| Mittelwert in Monaten | 53,97 | 49,52 | 25,71 |
| Standardabweichung | 4,58 | 4,62 | 2,88 |
| 95 %-Konfidenzintervall | 44,98–62,95 | 40,46–58,58 | 20,06–31,35 |
| Median in Monaten | n.b. | n.b. | 21,52 |
| 75 %-Perzentile | 29,27 | 29,47 | 14,46 |
| Minimum–Maximum | 3,52–73,63 | 7,62–65,12 | 1,74–40,05 |
| 1-Jahres-Überleben | 89,50 % | 84,60 % | 80,80 % |
| 2-Jahres-Überleben | 79,30 % | 75,40 % | 49,60 % |
| 5-Jahres-Überleben | 59,90 % | 63,70 % | 0,00 % |

4.4.2. Subgruppenanalyse V5 (%) auf das OS durch Cox-Regressionsanalyse

Im Anschluss an die Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier wurden die Subgruppen durch die Cox-Regressionsanalyse untereinander verglichen und auf Überlebensunterschiede getestet. In der ersten Testung wurde Subgruppe 3/3 als Referenzgruppe definiert. In der zweiten Testung wurde Subgruppe 1/3 als Referenz angenommen, um Teilgruppe 1 und 2 miteinander vergleichen zu können. Die genauen Testergebnisse können in Tabelle 20 eingesehen werden.

Sowohl Subgruppe 1/3 ($p = 0,009$) als auch Subgruppe 2/3 ($p = 0,012$) unterschritten beim Vergleich mit der Referenzgruppe 3/3 signifikant das Alpha-Niveau von 0,05.

Das Hazard Ratio fiel im Vergleich von Subgruppe 1/3 zur Referenzgruppe 3/3 auf $HR = 0,337$. Ein ähnliches Hazard Ratio zeigte sich zwischen Subgruppe 2/3 und Referenzgruppe 3/3 mit $HR = 0,312$. Die Sterblichkeitsrate verringerte sich in beiden Gruppen auf etwa ein Drittel des Wertes der Referenzgruppe mit einer Dosis-Volumen-Belastung von 5 Gy bei über 2/3 des bestrahlten Milzvolumens.

Die Regressionsanalyse zwischen Subgruppe 1/3 als Referenzgruppe und Subgruppe 2/3 ergab bei einem p-Wert von 0,867 und einer Hazard Ratio von 0,926 keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 20: Testung der Subgruppen Milz V5 (%) mittels Cox-Regressionsanalyse auf signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p < 0,05$; $n = 92$); HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall

| Variable | HR | 95 %-CI | p-Wert |
|---|--------------|--------------------|--------------|
| Milz V5 (%) (Gruppe 3/3; Referenzkategorie) | | | |
| V5 (%) (Gruppe 1/3) | 0,337 | 0,149–0,762 | 0,009 |
| V5 (%) (Gruppe 2/3) | 0,312 | 0,125–0,777 | 0,012 |
| Milz V5 (%) (Gruppe 1/3; Referenzkategorie) | | | |
| V5 (%) (Gruppe 2/3) | 0,926 | 0,379–2,267 | 0,867 |

4.4.3. Subgruppenanalyse V5 (%) bezüglich PFS

Die 3 Subgruppen V5 (%) wurden daraufhin auf einen möglichen Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens mit der Kaplan-Meier-Testung verglichen. Hier zeigte sich im Log-Rank-Test bei $p = 0,598$ kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Subgruppen und der progressionsfreien Zeit. Die deskriptiven Daten des PFS zwischen den Subgruppen sind in Tabelle 21 zu finden. Eine grafische Darstellung der einzelnen PFS-Kurven lässt sich Abbildung 11 entnehmen.

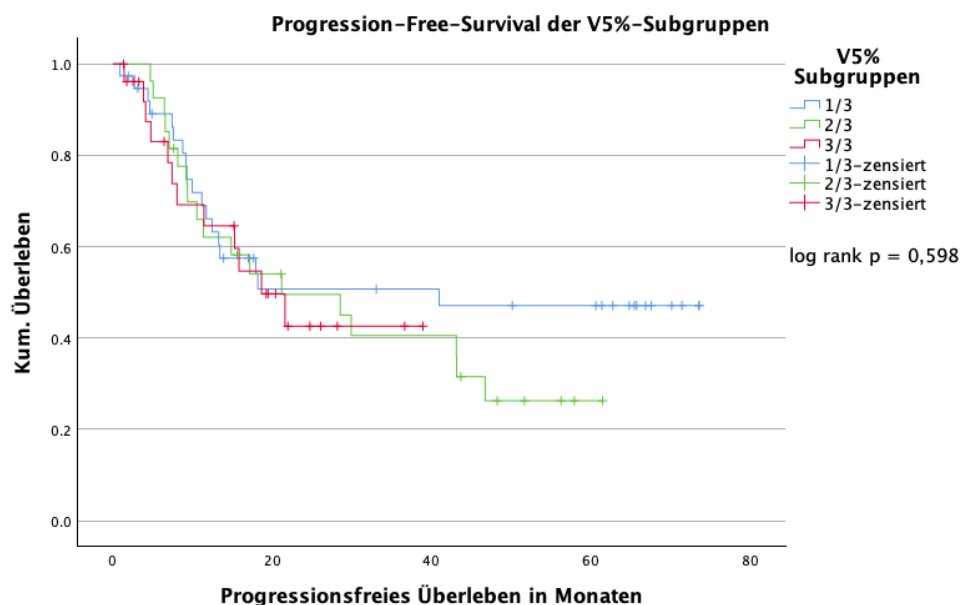


Abbildung 11: PFS der Subgruppen Milz V5 (%); Log-Rank-Testung $p = 0,598$

Tabelle 21: PFS der Subgruppen Milz - V5 (%) nach abgeschlossener CROSS-Therapie

| PFS: Milz V5 (%) - Subgruppen | 1/3 | 2/3 | 3/3 |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| n = 92 | | | |
| Mittelwert in Monaten | 41,01 | 30,38 | 22,76 |
| Standardabweichung | 5,42 | 4,47 | 3,23 |
| 95 %-Konfidenzintervall | 30,39–51,63 | 21,63–39,13 | 16,43–29,08 |
| Median in Monaten | 40,97 | 21,19 | 18,66 |
| 75 %-Perzentile | 9,2 | 9,3 | 7,43 |
| Minimum–Maximum | 0,89–73,63 | 4,70–61,50 | 1,35–38,93 |
| 1-Jahres-PFS | 66,10 % | 62,10 % | 64,60 % |
| 2-Jahres-PFS | 50,70 % | 49,50 % | 42,60 % |
| 5-Jahres-PFS | 47,10 % | 26,30 % | 42,60 % |

4.5. Toxizitätenanalyse der Subgruppen V5 (%) Milz

4.5.1. Allgemeine Gruppenunterschiede innerhalb der Studienpopulation

Im Anschluss an die Überlebenszeitanalyse wurden die gebildeten Subgruppen V5 (%) durch eine Varianzanalyse auf signifikante Gruppenunterschiede geprüft. Hierfür wurde bei vorliegender Normalverteilung gemäß Shapiro-Wilk-Test eine einfaktorische ANOVA verwendet. Bei Verletzung der Normalverteilung und bei nominal- oder ordinalskalierten Testvariablen wurde der Kruskal-Wallis-Test gewählt. Bei vorliegender signifikanter Testung wurden Post-hoc-Vergleiche innerhalb der Gruppen mithilfe der Bonferroni-Korrektur berechnet.

In Tabelle 22 lassen sich Gruppenunterschiede bezüglich der Karzinomgrunderkrankung und der erfolgten Radiochemotherapie entnehmen.

Hier zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede im Patientenalter, Geschlecht oder im Regressionscore. Wie zuvor in der Kaplan-Meier-Testung gab es keinen Gruppenunterschied mit Bezug auf ein mögliches Tumorrezidiv des Ösophagus-Ca.

Relevante Gruppenunterschiede wurden in der Histopathologie des Ösophagus-Ca getestet ($p < 0,001$). Post-hoc-Vergleiche auf einem korrigierten α -Fehlerniveau zeigten, dass in der Subgruppe mit 2/3 und 3/3 Milzvolumenbelastung signifikant mehr Adenokarzinome zu Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zur Gruppe mit 1/3 Milzdosis (1/3 – 2/3 $p = 0,003$; 1/3 – 3/3 $p = 0,012$) auftraten. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Histopathologie zwischen den Subgruppen 2/3 und 3/3.

Auch bei der Tumorlokalisierung zeigte sich erwartungsgemäß ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen ($p < 0,001$). Je höher die Milzdosisbelastung der einzelnen Gruppe ausfiel, desto tiefer lag das Karzinom im Ösophagus. Post-hoc-Vergleiche auf einem Bonferroni-korrigierten α -Fehlerniveau von 0,05 zeigten signifikante Unterschiede zwischen

Subgruppe 1/3 und 2/3 ($p = 0,027$) sowie zwischen 1/3 und 3/3 ($p < 0,003$). Erneut zeigte sich zwischen den Subgruppen 2/3 und 3/3 kein Unterschied.

Innerhalb der Gruppe 3/3 wurden zudem signifikant mehr Radiotherapien in Rotationstechnik verwendet als in den weiter kranial liegenden Subgruppen 1/3 und 2/3 ($p < 0,001$; Post-hoc beide $p < 0,003$).

Tabelle 22: Varianzanalyse Subgruppen V5 (%) Milz: Karzinomdaten, Tumorrezidiv und Bestrahlungstechnik (Patientenalter Test durch ANOVA, alle weiteren durch Kruskal-Wallis)

| Variable | 1/3 | 2/3 | 3/3 | p-Wert |
|--|----------------|---------------|----------------|-------------------|
| Patientenalter (in Jahren) | 62,55 | 63,37 | 66,59 | 0,161 |
| Geschlecht (w vs. m) | 12 - 26 | 8 - 19 | 6 - 21 | 0,701 |
| Histopathologie (ACA vs. PEC) | 19 - 19 | 24 - 3 | 23 - 4 | < 0,001 |
| Cologne-Regressionsscore (Grad 1–4) | 4/7/8/14 | 4/7/10/2 | 2/9/8/5 | 0,114 |
| Bestrahlungstechnik (Rotation vs. Linear) | 3 - 35 | 3 - 24 | 17 - 10 | < 0,001 |
| Tumor-Rezidiv Ösophagus-Ca | 18/38 | 18/27 | 12/27 | 0,198 |
| Tumorlokalisation (AZR in cm) | 35,79 | 40,26 | 41,48 | < 0,001 |

4.5.2. Subgruppenanalyse klinischer Prädiktoren einer strahleninduzierten Hyposplenie/Asplenie sowie Milzvolumenveränderungen

In der nachfolgenden Testung mittels Kruskal-Wallis wurden Gruppenunterschiede bezüglich der Subgruppen V5 (%) und einer Volumenveränderung der Milzgröße zwischen Planungs-CT und Follow-up untersucht. Zwischen den Subgruppen zeigte sich weder eine absolute Volumenänderung der Milz zwischen Planungs-CT und Follow-up noch signifikante relative Volumenunterschiede bei der Nachsorgeuntersuchung.

Ebenso ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich gehäufter Infektionen, Pneumonien oder vaskulärer Ereignisse (Thrombosen/Lungenarterienembolien) feststellen. Dies spricht gegen einen funktionellen Zusammenhang zwischen relativer Dosisvolumenbelastung V5 und einer möglichen Hyposplenie oder Asplenie.

Tabelle 23: Kruskal-Wallis-Test Subgruppen V5 (%) Milz: Milzvolumen und klinische Toxizitäten einer Hyposplenie/Asplenie

| Variable | 1/3 | 2/3 | 3/3 | p-Wert |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Δ-Milzvolumen Follow-up (in cm ³) | -37,35 | -40,00 | -22,25 | 0,448 |
| Milzvolumen Follow-up (in %) | 89,79 | 83,68 | 94,71 | 0,422 |
| Infektion | 19/38 | 18/27 | 10/27 | 0,232 |
| Pneumonie | 14/38 | 10/27 | 5/27 | 0,227 |
| Vaskuläres Ereignis | 4/38 | 6/27 | 4/27 | 0,436 |

4.5.3. Akute und chronische hämatotoxische Gruppenunterschiede

Für die Untersuchung eines dosisabhängigen Einflusses der Milz auf im Verlauf auftretende hämatotoxische Nebenwirkungen wurden die Subgruppen zu jeweils drei fest definierten Zeitpunkten miteinander verglichen. Dies erfolgte bei Normalverteilung durch eine einfaktorielle ANOVA oder mit dem Kruskal-Wallis-Test. Zeitpunkt t_1 entspricht den Blutbildwerten unmittelbar vor Beginn der Radiochemotherapie. Hier zeigten sich beim Vergleich der Subgruppen keine signifikanten Unterschiede bei Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten und Lymphozyten. Zeitpunkt t_2 entspricht dem jeweiligen Nadir-Wert der Blutbilder vom Zeitraum nach RCT bis zur Entlassung des Patienten und soll akute hämatologische Toxizitäten im Rahmen der erfolgten RCT widerspiegeln (Toxizitäten unter 90 Tagen).

Die ANOVA ergab einen signifikanten Effekt der Dosisvolumenbelastung V5 (%) auf die Höhe des Thrombozyten-Nadirs; $F(2, 89) = 7,406$; $p = 0,001$. Der Mittelwert der Thrombozyten betrug in Gruppe 1/3 $185,21 \times 10^9/l$, in Gruppe 2/3 $152,81 \times 10^9/l$ und in Subgruppe 3/3 $142,67 \times 10^9/l$. In den Post-hoc-Vergleichen zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur ein signifikant niedrigerer Thrombozytenwert der Subgruppe 1/3 gegenüber der Subgruppe 2/3 ($D = 32,40$, $p = 0,022$) und der Subgruppe 3/3 ($D = 42,54$, $p = 0,002$). Kein Unterschied konnte zwischen den Gruppen 2/3 und 3/3 nachgewiesen werden. Der Levene-Test bezüglich der Varianzhomogenität fiel mit $p = 0,828$ nicht signifikant aus. Das partielle Eta-Quadrat betrug 0,143 und spricht nach Cohen für einen großen Effekt der Varianzaufklärung.

Abgesehen von den Thrombozyten ergaben sich keine anderen wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf das Hämoglobin, die Leukozyten oder die Lymphozyten. Zeitpunkt t_3 entspricht den Blutbildwerten im Rahmen der Nachsorge innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach RCT. Der erfasste Wert soll langfristige und anhaltende Blutbildveränderungen aufzeigen. Auffällig war eine komplette Normalisierung der Thrombozytenwerte zwischen den Subgruppen ohne signifikante Gruppenunterschiede. Auch die Leukozyten- und Lymphozytenwerte sowie das Hämoglobin blieben im langfristigen Gruppenvergleich unabhängig von der Milzdosisbelastung ohne relevante Unterschiede.

Alle hämatologischen Werte und Testungen zu den Zeitpunkten t_{1-3} sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: ANOVA-Varianzanalyse Subgruppen V5 (%) Milz (* = Kruskal-Wallis-Test): akute und chronische hämatologische Toxizitäten; t_1 = Baseline prä-RCT, t_2 = post-RCT bis Entlassung, t_3 = Nachsorge 6–12m nach RCT. Einheiten: Hämoglobin in g/dl, Thrombozyten/Leukozyten/Lymphozyten in $\times 10^9/l$

| | Variable | 1/3 | 2/3 | 3/3 | p-Wert |
|----------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| t_1 (vor RCT) | Hämoglobin* | 13,821 | 13,752 | 13,644 | 0,993 |
| | Thrombozyten* | 269,18 | 268,15 | 254,44 | 0,614 |
| | Leukozyten* | 7,558 | 8,113 | 7,244 | 0,418 |
| | Lymphozyten | 1,682 | 1,774 | 1,775 | 0,891 |
| t_2 (akut) | Hämoglobin | 10,403 | 10,689 | 10,696 | 0,609 |
| | Thrombozyten | 185,21 | 152,81 | 142,67 | 0,001 |
| | Leukozyten* | 3,750 | 3,763 | 3,496 | 0,507 |
| | Lymphozyten* | 0,450 | 0,403 | 0,534 | 0,748 |
| t_3 (chronisch) | Hämoglobin | 12,746 | 12,953 | 12,307 | 0,649 |
| | Thrombozyten* | 265,45 | 243,67 | 224,14 | 0,727 |
| | Leukozyten* | 7,584 | 6,907 | 5,204 | 0,097 |
| | Lymphozyten* | 1,090 | 0,626 | 0,935 | 0,266 |

Abschließend wurden die Häufigkeiten der akuten und chronischen hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE-Graduierung innerhalb der Subgruppen verglichen. Hier zeigte sich ähnlich wie zuvor bei den absoluten Thrombozytenwerten ein signifikanter Gruppenunterschied der Thrombopenierate zum Zeitpunkt t_2 ($p < 0,001$). In den Post-hoc-Testungen und nach Bonferroni-Korrektur gab es eine signifikant höhere Prävalenz von leichten Thrombopenien in der Gruppe 2/3 im Vergleich zu der Kohorte mit weniger als 1/3 Dosisvolumenbelastung ($p = 0,018$). Auch wurden signifikant mehr Thrombozytopenien in der Subgruppe 3/3 im Vergleich zu der Subgruppe mit unter 1/3 Volumen ($p < 0,003$) beobachtet. Einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den Subgruppen 2/3 und 3/3 gab es hingegen nicht.

Analog zu den Absolutwerten normalisierten sich ebenfalls die Häufigkeiten der chronischen hämatologischen Toxizitätsgrade zum Zeitpunkt t_3 . Es konnten 6 bis 12 Monate nach erfolgter Radiochemotherapie keine signifikanten Subgruppenunterschiede abhängig von der 5 Gy Dosisvolumenbelastung des Milzparenchyms festgestellt werden. Alle Testungen und Toxizitätsverteilungen sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tabelle 25: Kruskal-Wallis-Testung der Subgruppen V5 (%) Milz bezüglich Gradeinteilung akuter und chronischer hämatologischer Toxizitäten nach CTCAE mit Häufigkeitsangabe

| | Variable | 1/3 | 2/3 | 3/3 | p-Wert |
|----------------------------|--------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------------|
| t ₂ (akut) | Anämie (Grad 1–3) | 22/14/1 | 18/7/1 | 21/5/1 | 0,474 |
| | Thrombopenie (Grad 1–2) | 6/1 | 13/1 | 18/1 | < 0,001 |
| | Leukopenie (Grad 1–3) | 19/12/0 | 12/8/1 | 13/8/0 | 0,946 |
| | Lymphopenie (Grad 1–4) | 1/5/13/0 | 1/3/6/3 | 0/3/5/0 | 0,428 |
| t ₃ (chronisch) | Anämie (Grad 1–2) | 8/0 | 6/2 | 8/2 | 0,681 |
| | Thrombopenie (Grad 1) | 2 | 3 | 0 | 0,221 |
| | Leukopenie (Grad 1–3) | 0/0/1 | 3/0/0 | 3/1/0 | 0,554 |
| | Lymphopenie (Grad 1–3) | 1/1/0 | 2/1/2 | 3/3/1 | 0,406 |

5. Diskussion

Das Design und die Inklusionskriterien dieser Studie wurden bewusst sehr streng gewählt. Von den 92 Probanden wurde bei allen Patienten das Radiotherapieprotokoll eingehalten. 92,4 % der Teilnehmer waren in der Lage, die Radiochemotherapie nach dem CROSS-Protokoll komplett und ohne Nebenwirkungen abzuschließen. Lediglich bei 7,6 % (n = 7) musste die Chemotherapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen geändert oder abgesetzt werden.

Die Verteilung des Alters (Median 64, IQR 58–70 Jahre) und des Geschlechts mit 71,7 % Männern und 28,3 % Frauen spiegelt relativ genau die aktuellen epidemiologischen Daten gemäß Robert-Koch-Institut in Deutschland mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter der Männer von 68 und der Frauen von 71 Jahren wider. Die geschlechterspezifische Erkrankungsrate liegt aktuell in Deutschland bei 76,7 % Männern und 23,3 % Frauen.⁸⁰ Bei der Verteilung der Tumorphistologie mit 28,3 % Plattenepithelkarzinomen und 71,7 % Adenokarzinomen wird die aktuelle Entwicklung zur vermehrten Erkrankung des Adenokarzinoms unter den Ösophaguskarzinomen in der westlichen Gesellschaft ersichtlich. Vergleicht man die hier vorliegenden epidemiologischen Studiendaten mit den Daten der ursprünglichen CROSS-Studie, zeigt sich ein sehr vergleichbares Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren, 75 % ACA zu 23 % PEC und 75 % Männer-Anteil.⁹⁰

5.1. Gesamtüberleben und progressionsfreie Zeit im Vergleich

Ziel war es, potenzielle Confounder früh in der Analyse zu identifizieren und entsprechend zu berücksichtigen oder auszuschließen. Aus diesem Grund wurde bereits in der ersten Cox-Regressionsanalyse auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Pathohistologie, Geschlecht, Cologne-Regressionsscore, Bestrahlungstechnik, Tumorrezidiv, Tumorlokalisation

und hämatologischen Laborwerten vor Therapiebeginn und OS getestet. Erwartungsgemäß zeigten sich die Variablen Patientenalter und das Ösophaguskarzinom-Rezidiv mit signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die anderen Variablen hatten keine statistische Relevanz für das Überleben. Dies spricht für eine homogene Verteilung der Patientencharakteristika im Studienkollektiv vor statistischer Testung.

Die PFS in dieser Arbeit belief sich im Median auf 21,19 Monate (95 %-CI: 30,32–43,74). Insgesamt betrug die Rezidivrate des Ösophaguskarzinoms 48,8 % während des erfassten Zeitraums, wobei 14,1 % ein Lokalrezidiv entwickelten. Nach Ablauf eines Jahres waren 64,4 % der Patienten rezidivfrei, nach zwei Jahren galt dies noch für 48,5 %.

Lediglich 37,1 % zeigten nach einem Zeitraum von 5 Jahren keine Progression der zugrunde liegenden Krankheit. In der ursprünglichen CROSS-Studie wurde mit 37,7 Monaten eine gering längere progressionsfreie Zeit angegeben. Das 95 %-CI betrug 23,7–51,8 Monate.⁹⁰ Reynolds et al. berichteten über eine progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) von 24 Monaten mit einem 95 %-CI von 18 bis 40,8 Monaten, was mit den vorliegenden Daten unserer Arbeit vergleichbar ist.⁹⁵

Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit in dieser retrospektiven Studie betrug 49,24 Monate, mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 42,99 bis 55,49 Monaten. Die Daten von Shapiro et al. aus der ursprünglichen CROSS-Studie waren den Daten dieser Arbeit sehr ähnlich. Es wurde von einer medianen Überlebenszeit von 48,6 Monaten bei einem 95 %-CI von 32,1–65,1 berichtet. Ebenso zeigten sich die 1-Jahres-Überlebensrate (85,6 % vs. 81 %), die 2-Jahres-Überlebensrate (69,5 % vs. 67 %) und die 5-Jahres-Überlebensrate (52,8 % vs. 47 %) vergleichbar.⁹⁰

Die Arbeitsgruppe von Appius et al. berichtete ein etwas niedrigeres medianes OS mit 41 Monaten. Die 1- und 2-Jahres-Überlebenszeiten waren vergleichbar hoch mit 85 % und 69 %.¹²⁶ Auch die 2023 erschienene Neo-AEGIS-Studie berichtete mit 49,2 Monaten Überlebenszeit im Median (95 %-CI: 34,8–74,4), 87 % 1-Jahres-Überlebenszeit sowie 69 % 2-Jahres-Überlebenszeit sehr ähnliche Daten bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten, behandelt durch die neoadjuvante Radiochemotherapie nach dem CROSS-Protokoll.⁹⁵

In Zusammenschau waren sowohl das PFS als auch das OS dieser Studie vergleichbar mit den Ergebnissen etablierter, groß angelegter CROSS-Studien.

5.2. Dosisvolumenparameter Milz

In unserer Studie belief sich die mittlere Milzdosisbelastung im Median auf 7,57 Gy. Die errechneten Dosisvolumenparameter der Milz betragen im Median bei V5 79,44 cm³ (45,64 %), V10 43,99 cm³ (21,83 %), V20 15,65 cm³ (8,05 %) und bei V30 5,73 cm³ (2,57 %) des

Milzgewebes. Dabei wurden ein Viertel des Patientenkollektivs mithilfe einer IMRT und drei Viertel durch eine 3D-CRT bestrahlt. 63,04 % der Patienten erhielten innerhalb der Milz eine Mindestdosis von 5 Gy. Vergleicht man die jeweiligen DVH-Kurven der Milz mit denen anderer Studien, fällt eine bemerkenswerte Dosisvarianz auf.

Die Arbeitsgruppe von Ma et al., bei der die Milzdosis im Rahmen einer adjuvanten RCT eines Magen-Ca untersucht wurde, gab die mediane Milzdosis mit 27,74 Gy an. Die Dosisvolumenparameter V5, V10, V20 und V30 waren deutlich höher mit 99,91 %, 91,29 %, 69,53 % und 43,3 %. In dieser Arbeit wurden ausschließlich IMRT-Bestrahlungen einbezogen.¹²⁷

Deutlich höhere Werte wurden in der Studie von Lee et al. mit einer medianen D_{mean} von 40,7 Gy, einer V5 von 100 %, V10 von 100 %, V20 von 95,8 % und einer V30 von 84,6 % angegeben. Auch in dieser Studie wurden nur Patienten mit adjuvanter RCT bei Magen-Ca zugelassen. Die Bestrahlungstechnik war hier gemischt.¹²⁸

In der Studie von Chadha et al. in der Pankreas-Ca-Patienten mit definitiver RCT untersucht wurden, sind ähnliche Werte wie in unserer Arbeit festgestellt worden. Die mediane D_{mean} betrug 6,8 Gy. Dabei wurden die Dosisvolumenparameter der Milz in 2 Gruppen mit jeweils ≤ 30 % und > 30 % der Milzvolumenbelastung angegeben. Gemäß den Angaben wiesen 56 % der Patienten eine V5 von über 30 % (V10 > 30 % mit 37 %, V20 > 30 % mit 27 %) auf. Diese Angaben entsprechen in etwa unserer Subgruppenunterteilung, bei der 41,3 % der Patienten $\leq 1/3$ des V5 lagen und Subgruppe 2/3 und 3/3 kumulativ 58,7 % der Patienten umfassten.⁴⁰

Eine Studie, in der die Folgen einer Milzradiatio bei Ösophagus-Ca analysiert wurden, ist die Arbeit von Saito et al. Hier wurden deutlich niedrigere Dosiswerte bei einer medianen D_{mean} von 2,87 Gy, V5 von 12 ml, V10 von 6 ml, V20 von 2 ml und V30 mit 0 ml Milzvolumen dokumentiert. Diese deutlichen Unterschiede der Dosis können durch das unterschiedliche Studiendesign erklärt werden. In der Arbeit von Saito et al. wurden ausschließlich Plattenepithelkarzinome in die Kohorte eingeschlossen. Zudem befanden sich nach Studienangaben nur 20 % der Karzinome im unteren thorakalen Bereich. In unserer Patientenkohorte waren größtenteils Adenokarzinome (71,7 %), der Anteil an PEC im Gesamtkollektiv betrug lediglich 28,3 %.³⁹

Diese deutliche Diskrepanz der Milzstrahlenbelastung kann auf zwei Ursachen zurückgeführt werden. Erstens führten die Tumorlokalisationen der jeweiligen malignen Grunderkrankungen wie Magen-Ca, Pankreas-Ca oder Ösophagus-Ca zu unterschiedlichen klinischen Zielvolumina (CTV). Entsprechend war der Abstand des CTV zur Milz sehr variabel, wodurch die Milzdosis stark beeinflusst wurde. Zweitens bestanden Unterschiede in den verwendeten Strahlentherapie-Techniken: In der Studie von Ma et al. wurden alle Patienten mit einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) behandelt. Die anderen Studien wurden mit unterschiedlichen Prozentanteilen von 3D-CRT und IMRT durchgeführt.

5.3. Hämatologische Toxizitäten

Die Beziehung zwischen der Strahlendosis für die Milz, insbesondere dem bestrahlten Volumen der Milz und dem Gesamtüberleben (OS) von Krebspatienten ist ein wichtiges Forschungsfeld in der Radioonkologie.

Die Auswirkungen der Bestrahlung auf die normalen Funktionen der Milz sind weitgehend unbekannt, und das Organ wird nicht routinemäßig als Risikoorgan mit spezifischen dosimetrischen Einschränkungen berücksichtigt.

Da die Milz eine entscheidende Rolle in der Immunfunktion spielt, kann ihre Bestrahlung zu erheblichen hämatologischen Toxizitäten führen. Die Begrenzung der Strahlendosis-Volumen-Parameter für die Milz ist daher essenziell, um Bestrahlungspläne zu optimieren und insbesondere Nebenwirkungen wie eine Lymphopenie und andere hämatologische Toxizitäten zu minimieren.

In dieser retrospektiven Studie konnten nach erfolgter Radiochemotherapie multiple hämatologische Blutbildveränderungen dokumentiert werden.

Nahezu alle Patienten ($n = 87/92$) entwickelten unmittelbar nach RCT eine Form der milden Anämie. Drei Patienten entwickelten eine moderate Anämie Grad 3. Ein signifikanter Abfall des Hämoglobins wurde im Wilcoxon-Test zwischen Therapiebeginn mit 13,75 g/dl und Therapieende mit 10,57 g/dl ($p < 0,001$) festgestellt.

Dabei korrelierte der Hb-Nadir mit V5–10 absolut ($p = 0,034$; $p = 0,03$), beide mit einem positiven Korrelationskoeffizienten. Dies könnte auf eine vorübergehend leicht reduzierte Funktion der Erythrozytenmauserung infolge der Strahlentherapie hindeuten. Keine Korrelationen wurden zwischen Milzdosis und Hb-Wert zum Zeitpunkt t_3 nachgewiesen. Obwohl der Abfall des Hämoglobins im Langzeit-Follow-up nach 6–12 Monaten signifikant erniedrigt blieb (Mittelwert: 12,67 g/dl; $p = 0,003$), normalisierten sich die Hb-Werte bei nahezu allen Teilnehmern mit lediglich vier milden Anämien (Grad 2) und keinen moderaten oder schweren Anämieformen.

Ähnlich verhielt es sich bei den Thrombozyten. Nach der Bestrahlung lag bei 43,5 % der Patienten eine Thrombozytopenie Grad 1 oder 2 vor. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Abfall von $264,5 \times 10^9/l$ auf $163,2 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$), mit einem im Langzeitverlauf signifikant leicht erniedrigten Wert von $242,8 \times 10^9/l$ ($t_1 \rightarrow t_3$ $p = 0,007$). In der Testung nach Spearman ergab sich eine negative Korrelation des Thrombozyten-Nadirs zu D_{mean} absolut und relativ ($p = 0,002$; $p = 0,008$), zu V5 absolut und relativ (beide $p < 0,001$) und zu V10 absolut und relativ ($p = 0,004$; $p = 0,013$). Bei allen Dosisparametern sank mit zunehmender Strahlenbelastung der Thrombozytennadir. Keine Korrelationen ließen sich zwischen Milzbestrahlung und Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt t_3 feststellen. Nach 6–12 Monaten wurden nur fünf Thrombozytopenien Grad 1 registriert. Darüber hinaus konnten keine signifikanten

Zusammenhänge zwischen vaskulären Ereignissen und DVH-Parametern der Milz aufgezeigt werden.

Gagelmann et al. stellten fest, dass die Bestrahlung der Milz zu einer Depletion hämatopoetischer Stammzellen führen kann, die für die Produktion roter Blutkörperchen, Thrombozyten und Leukozyten essenziell sind. Diese Depletion kann eine vorübergehende Reduktion der Produktion zur Folge haben und so zu akuten Minderversorgungen beitragen.¹²⁹ Dies wird durch Athiyamaan et al. bestätigt, die feststellten, dass Milzschäden selbst bei niedrigen Strahlendosen auftreten können und zu einer vorübergehenden Reduktion der Thrombozyten- und Erythrozytenzahl führen.¹³⁰

Die Leukopenie, die sowohl die Neutropenie als auch die Lymphopenie umfasst, ist eine häufige Nebenwirkung der Strahlentherapie und kann bei schwerem Verlauf potenziell lebensbedrohlich sein. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Leukopenie während der Strahlentherapie entscheidend. Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Strahlendosis für die Milz und dem Auftreten einer Leukopenie. Der Zusammenhang zwischen der Bestrahlung der Milz und einer Leukopenie wird durch die Ergebnisse von Jameus et al. gestützt, die darauf hinwiesen, dass sowohl Chemotherapie als auch hochdosierte Strahlentherapie unabhängig voneinander bekannte Ursachen für eine Leukopenie sind.¹³¹

Dabei kann die Bestrahlung der Milz bei bestimmten Patienten zu einer langanhaltenden Myelosuppression führen.^{132,133}

In dieser Arbeit entwickelten 79,3 % der Patienten unmittelbar nach RCT eine milde Leukopenie, bei einem Patienten kam es zu einer Leukopenie Grad 3. Auch hier wurde eine Normalisierung der Werte nach 6–12 Monaten registriert. Es wurde bei 8,7 % des Gesamtkollektivs eine milde chronifizierte Leukopenie festgestellt. Dabei stellte eine moderate Leukopenie den ausgeprägtesten Schweregrad dar.

Der Wilcoxon-Test zeigte einen signifikanten Abfall von $7,63 \times 10^9/l$ auf $3,68 \times 10^9/l$ sowie im Langzeit-Follow-up einen Wert von $6,5 \times 10^9/l$ ($t_1 \rightarrow t_2$ $p < 0,001$; $t_1 \rightarrow t_3$ $p = 0,009$). Es gab keine Korrelationen zwischen Milzdosis und Leukozyten-Nadir.

In der langfristigen Nachsorge zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Leukozytenwerte in Abhängigkeit von der Höhe von D_{mean} (absolut und relativ), V5–30% sowie V20–30 absolut. Dennoch war der Ausprägungsgrad der chronischen Leukopenie nur sehr gering, mit lediglich einer moderaten Leukopenie bei insgesamt acht erfassten Leukopenien nach 6–12 Monaten. In vergleichbaren Arbeiten, wie in der Studie von Ma et al., wurden Inzidenzen Grad ≥ 3 Leukopenie mit 17,7 % ($n = 17/96$), in der Gruppe von Chin et al. sogar Inzidenzen von 30 % ($n = 18/60$) angegeben. In unserer Arbeit belief sich der Anteil relevanter Leukopenien auf 1,1 % unmittelbar nach Therapie ($n = 1/73$) und 1,1 % langfristig nach Therapie ($n = 1/40$).^{74,127}

Die akuten Strahleneffekte auf die Milz können die normale Produktion und Freisetzung der einzelnen Zellreihen stören und so die jeweilige Hämatopenie verschärfen. Der Effekt zeigt in

unserer Studie nur sehr milde Ausprägungsformen der Leukozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins. In dieser Arbeit ergab sich kein nennenswerter Nachweis klinisch oder hämatologisch relevanter moderater bis hochgradiger hämatologischer Toxizitäten im kurzfristigen oder langfristigen Verlauf.

5.4. Zusammenhang DVH der Milz und RIL

Der wichtigste hämatologische Parameter bezüglich einer funktionellen Hyposplenie bei einer Bestrahlung ist die Lymphopenie. Der Mechanismus hinter der auftretenden Lymphopenie nach Radiotherapie ist komplex und nicht vollständig verstanden. Die Milz ist das quantitativ wichtigste Organ des lymphatischen Systems. Täglich passieren mehr Lymphozyten die Milz als alle Lymphknoten zusammen.¹³⁴

Dabei ist die Verweildauer von Lymphozyten in der Milz um ein Vielfaches kürzer als in den Lymphknoten, sodass eine große Anzahl von Lymphozyten in die Milz einwandert und sie im Anschluss wieder verlässt.

Zudem sind Lymphozyten äußerst strahlensensitiv mit einer belegten LD50-Dosis von 2 Gy und LD10 von 0,5 Gy.¹³⁵ Aufgrund dieser hohen Strahlenempfindlichkeit kann eine Strahlentherapie selbst während der kurzen Passagezeit der Lymphozyten durch die Milz zu einem erheblichen Zelluntergang führen.

Diverse Studien haben mehrfach belegt, dass das bestrahlte Volumen der Milz ein signifikanter Prädiktor für behandlungsbedingte Komplikationen und folglich das Therapieergebnis ist.

Verschiedene Publikationen haben den direkten Zusammenhang zwischen Dosisvolumenparametern und einhergehender radiogen-induzierter Lymphopenie (RIL) verdeutlicht.

Sakaguchi et al. konnten in ihrer Studie eine signifikante Korrelation bei einer Bestrahlung der Milz im Rahmen einer Radiotherapie eines Ösophagus-Ca zwischen absoluter Lymphozytenanzahl und V5, V10, V20 und mittlerer Milzdosis feststellen. Zudem korrelierten eine hohe Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und das V5. Dabei waren V5 und V10 der Milz mit einer Lymphopenie \geq Grad 3 assoziiert. Dennoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen OS und Lymphopenie-Grad nachgewiesen werden. Die Studie kam zu der Empfehlung, die Milz zukünftig als Hochrisikoorgan einzuordnen.¹³⁶

Eine retrospektive Studie mit Meta-Analyse beschrieb eine Assoziation zwischen V15 und dem minimalen Lymphozytenwert sowie zwischen D_{max} und dem minimalen Lymphozytenwert. Eine Erhöhung der mittleren Milzdosis um 1 Gy war mit einem 1%-igen Rückgang des absoluten Lymphozyten-Nadirs verbunden. Es wurde geschlussfolgert, dass sowohl eine unbeabsichtigte V15-Exposition der Milz als auch die maximale Strahlendosis mit einer Lymphopenie während der Radiochemotherapie in Zusammenhang stehen.¹³⁷

Die Arbeit von Ma et al. ergab, dass die mittlere Milzdosis sowie V5, V10, V15, V20 und V30 mit dem Lymphozytennadir während der Behandlung korrelieren, wobei V5 nach multivariater Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor für den Nadir hervorstach. Die Analyse konnte beweisen, dass die Differenz des absoluten Lymphozytenwertes (Δ ALC) der einzige unabhängige prognostische Faktor war, der mit dem Gesamtüberleben (OS) und dem krankheitsfreien Überleben (DFS) in Zusammenhang stand. Darüber hinaus wurde die maximale Strahlendosis (D_{max}) der Milz als Prädiktor für eine Lymphopenie des Grades ≥ 3 identifiziert. Folglich wurde eine Begrenzung der Milz-V5-Dosis in der klinischen Praxis und eine Einstufung als OAR gefordert.¹²⁷

Die Studie von Liu et al. kam bei 59 Patienten, die eine Radiotherapie bei HCC erhielten, zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurde eine signifikante Korrelation zwischen hoher Milzdosis und dem absoluten Lymphozytennadir aufgezeigt. Nach multipler linearer Regressionsanalyse war V5 der Milz der einzige unabhängige Prädiktor für reduzierte Lymphozytenzahlen. Insbesondere der Niedrigdosisbereich scheint eine entscheidende Rolle bei der Reduktion der Lymphozyten zu spielen. Die Verringerung des Niedrigdosisbereichs der Milz könnte folglich entscheidend sein, um das Risiko einer Erniedrigung der peripheren Lymphozytenzahlen zu minimieren. Der prädiktive Cut-off-Wert für V5 der Milz für den minimalen absoluten Lymphozytenwert (Min ALC) lag bei 17,84 %. In ihrer Kohorte stellten sie fest, dass ein höherer absoluter Lymphozytennadir nach der Strahlentherapie ein besseres Gesamtüberleben (OS) nach einem Jahr vorhersagte.¹³⁸

Eine retrospektive Studie von 61 Patienten mit Speiseröhrenkrebs unter definitiver Radiochemotherapie zeigte, dass V5, V10, V20 und V30 der Milz sowie die mittlere Milzdosis signifikante Faktoren für den Lymphozytennadir waren. Ein Anstieg der mittleren Milzdosis um 1 Gy sagte einen 2,9%-igen Rückgang des minimalen absoluten Lymphozytenwerts voraus. Die mittlere Milzdosis war ein signifikanter Prädiktor für eine Lymphopenie Grad 4. Es konnte auch hier kein signifikanter Unterschied im overall survival und dem Grad der Lymphopenie gefunden werden. Die Schlussfolgerung war, dass höhere Dosis-Volumen-Parameter der Milz mit einer schweren Lymphopenie während der Radiochemotherapie assoziiert sind.³⁹

In ihrer Studie wiesen Chadha et al. nach, dass Patienten mit schwerer Lymphopenie nach der Radiochemotherapie ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne schwere Lymphopenie (Median: 11,1 vs. 15,3 Monate) sowie im Vergleich zu Patienten mit leichter Lymphopenie (Median: 11,1 vs. 13,6 Monate) hatten. In ihrer DVH-Analyse hatten Patienten mit V5 über 30 % des Milzvolumens mehr schwerverlaufende Lymphopenien.⁴⁰

Gegensätzliche Ergebnisse wurden in der Studie von Chin et al. beschrieben. Hier war eine höhere V5- bis V20-Dosis der Milz während der RCT eines distalen Ösophaguskarzinoms mit einem geringeren Risiko für hämatologische Toxizitäten \geq Grad 3 assoziiert. Dabei waren die

relativen Milzdosimetrie-Parameter in der univariaten und multivariaten Analyse nicht signifikant mit einer niedrigeren Rate an hämatologischen Toxizitäten assoziiert.⁷⁴

In unserer Studie ergab sich ein signifikanter Abfall der Lymphozyten von vor der Radiochemotherapie bis unmittelbar nach RCT. Die Lymphozyten sanken im Wilcoxon-Test ($p < 0,001$) von ursprünglich $1,74 \times 10^9/l$ auf $0,45 \times 10^9/l$ am Nadir. Nach der Radiochemotherapie entwickelte sich bei 97,5 % der Patienten eine akute Lymphopenie. Es fiel ein auffällig hoher Anteil von moderaten bis schwergradigen radiogen induzierten Lymphopenien mit insgesamt 65,8 % auf. 58,5 % der Patienten litten unter einer Lymphopenie dritten Grades, während 7,3 % eine Lymphopenie vierten Grades aufwiesen. In der DVH-Testung konnte trotzdem kein Zusammenhang zwischen applizierter Dosis der Milz (D_{mean} , V5–30 absolut und relativ) und einer auftretenden RIL nachgewiesen werden. Dies galt für akute post-therapeutische Lymphopenien zum Zeitpunkt t_2 , als auch für chronische Lymphopenien zum Testzeitpunkt t_3 nach 6–12 Monaten. Limitierend muss erwähnt werden, dass die Lymphozyten im Rahmen der Nachsorge nicht routinemäßig bei allen Teilnehmern bestimmt worden sind. Es wurden bei lediglich 40 von 92 der Patienten die Lymphozyten zwischen Beendigung der RCT und Entlassung abgenommen. Zum Nachsorge-Termin wurde der Wert bei nur 16 Patienten erhoben. Daher ist insbesondere die Interpretation einer möglichen chronischen Lymphopenie in dieser Arbeit eingeschränkt. Dennoch konnte nach 6–12 Monaten ein Abfall der Lymphozyten von $1,74 \times 10^9/l$ auf $0,87 \times 10^9/l$ beobachtet werden. Von den 16 gültigen Patienten bei der Nachsorge hatten 14 Patienten gemäß CTCAE eine chronische Lymphopenie Grad 1–3. Studien anderer Gruppen bestätigen, dass die therapiebedingte Lymphopenie bis zu 12 Monate nach Beginn der Radiochemotherapie bestehen bleiben kann.¹³⁹

Neben der Lymphopenie konnten zudem mehrere Studien einen direkten Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung und einem erhöhten Infektionsrisiko aufzeigen.

Die Studie von Lee et al. konnte beweisen, dass die mittlere Milzdosis mit der Häufigkeit einer schweren Lymphopenie nach RCT korreliert. Darüber hinaus war die kumulative Inzidenz von Infektionen bei Patienten mit schwerer Lymphopenie nach der RCT erhöht. Patienten mit einem höheren absoluten Lymphozytenwert (ALC) nach der RCT und ohne Komorbiditäten wiesen ein geringeres Infektionsrisiko während der Nachsorge auf.¹²⁸

Shankar et al. hoben hervor, dass durch eine Bestrahlung der Milz das Risiko für schwere Infektionen wie eine Sepsis oder Pneumokokkenpneumonie erhöht sein kann.¹³⁰

Nach Weil et al. gehen die Auswirkungen der Milzbestrahlung über die unmittelbaren hämatologischen Effekte hinaus. Sie berichten von langfristigen Folgen eines erhöhten Infektionsrisikos aufgrund einer eingeschränkten Milzfunktion, insbesondere bei Patienten, die eine hohe Strahlendosis erhielten.¹⁴⁰

Die 2018 veröffentlichte Childhood Cancer Survivor Study untersuchte die Mortalität bei 20.000 Kindern, unter anderem die Sterblichkeit in Abhängigkeit von der Milzbestrahlung. Demnach stieg das relative Sterberisiko durch eine späte Infektion bei einer Strahlendosis von mindestens 20 Gy auf das Sechsfache, zwischen 10 Gy und 20 Gy auf das 5,5-fache und bei unter 10 Gy immer noch auf das Doppelte an. Das kumulative Risiko einer infektionsbedingten Spätsterblichkeit nach 35 Jahren betrug bei Patienten, die eine Milzbestrahlung mit 10–19,9 Gy erhalten hatten, 1,1 % und bei einer Dosis von 20 Gy oder höher 1,3 %. Es wurde geschlussfolgert, dass selbst niedrige bis mittlere Dosen das Risiko einer tödlichen Sepsis erheblich erhöhen können.¹⁴¹

In unserem Kollektiv von 92 Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge bei insgesamt 49 Patienten infektiöse Ereignisse dokumentiert. Der größte Anteil der Infektionen war mit 29 Fällen die Pneumonie (31,5 %). Zwei Patienten erlitten ein ARDS, vier Patienten eine Sepsis. Im Mann-Whitney-U-Test konnten in unserem Kollektiv keine signifikanten Zusammenhänge zwischen DVH-Parametern und infektiösen Ereignissen gefunden werden. Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Pneumonien und der mittleren Milzdosis sowie V5–30 aufgezeigt werden.

5.5. Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung und OS

Neben der Immunkompetenz gegenüber Pathogenen sind Lymphozyten maßgebend für eine adäquate antitumorale Immunantwort. Dabei beeinflussen Lymphozyten in ihrem Zusammenspiel zwischen tumorfördernden Faktoren und Immunantwort entscheidend die Krebsentstehung und Progression.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Veränderungen in der Anzahl der Lymphozyten korrelieren hierbei stark mit der Karzinogenese, dem Tumorwachstum und der Prognose.¹⁴⁵

Aufgrund ihrer hohen Strahlensensibilität und der daraus resultierenden hohen Apoptoserate kann die antitumorale Antwort abgeschwächt werden. Die hierdurch gesteigerte Lymphopenie-Rate kann folglich einen direkten negativen Einfluss auf das overall survival haben.¹⁴⁶

In ihrer Studie zur neoadjuvanten Therapie von Ösophagus-Ca-Patienten konnten Shiraishi et al. aufzeigen, dass Patienten mit schwerer Lymphopenie Grad 4 eine signifikant kürzere PFS sowie fernmetastasenfreie Überlebenszeit (DMFS) haben und tendenziell ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen.¹⁴⁷

Ebenso wurde von Weil et al. eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Risiko einer spätinfektionsbedingten Sterblichkeit und der Bestrahlung der Milz beobachtet, wobei selbst moderate Strahlendosen von 10 bis 19 Gy mit einem 5,5-fach erhöhten Risiko für eine spätinfektionsbedingte Sterblichkeit assoziiert waren.¹⁴⁰

Die Gruppe von Lee et al. konnte nachweisen, dass eine schwere Lymphopenie nach RCT ein unabhängiger Prädiktor für ein verkürztes overall survival ist (2,0 Jahre; 95 %-CI: 0,7–3,9

Jahre). Gleichzeitig war das Recurrence-Free-Survival signifikant verkürzt (1,8 Jahre; 95 %-CI: 0,9–3,7 Jahre).¹²⁸

Die Meta-Analyse von Brar et al. verglich die Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Magen-Ca mit und ohne Splenektomie. Dabei war der Erhalt der Milz in acht Studien mit einem verbesserten Überleben assoziiert, in einer Studie mit einem verringerten Überleben und in zwölf Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben.¹⁴⁸

Damen et al. konnten in ihrer Meta-Analyse aufzeigen, dass eine RIL ein relevanter prognostischer Faktor für eine Reduktion des Gesamtüberlebens ist, unabhängig von der Tumorlokalisierung oder Karzinogenese. Für Patienten mit einer Lymphopenie mit Grad ≥ 3 erhöhte sich das Sterberisiko um 65 % im Vergleich zu Patienten mit einer geringer ausgeprägten Lymphopenie Grad 0–2.¹⁴⁹

In Zusammenschau haben nach aktueller Studienlage alle bisher publizierten Arbeiten gemein, dass sie einerseits eine signifikante Korrelation zwischen Milzbestrahlung und radiogen-induzierter Lymphopenie aufzeigen konnten oder andererseits einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer RIL und einem reduzierten Gesamtüberleben beschreiben. Keine Arbeit konnte einen direkten Zusammenhang von Milzbestrahlungsdosis und overall survival beweisen.

In unserer Cox-Regressionsanalyse zeigten sich insgesamt drei Variablen signifikant auf das Gesamtüberleben. Dies waren erwartungsgemäß das Alter (HR = 1,052; 95 %-CI: 1,011–1,095; $p = 0,013$) und ein Rezidiv des Ösophaguskarzinoms während der Nachsorge (HR = 3,8; 95 %-CI: 1,708–8,451; $p = 0,001$). Die dritte Variable und gleichzeitig einzige signifikante Variable der DVH-Parameter war die relative Volumenbelastung der Milz mit 5 Gy Strahlendosis. Sie zeigte ein Hazard Ratio von 1,012 bei einem 95 %-CI von 1,002 bis 1,023 und einem p -Wert von 0,023. Entsprechend stieg das Sterberisiko bereits bei einer Bestrahlung von 33 % der Milz auf 48,2 % und bei 66 % des Milzparenchyms auf 119,7 % des ursprünglichen Risikos.

Im Durchschnitt lag die relative Volumenbelastung der Milz von 5 Gy im Gesamtkollektiv bei 45,06 % und im Median bei 45,64 % bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 37,96–52,17 %. Höhere relative Bestrahlungsdosen von 10–30 Gy sowie absolute Volumina der Milzbestrahlung zeigten dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Arbeiten und zeigt wiederholt auf, dass eher geringe Strahlendosen einen relevanten Effekt auf die Strahlensensibilität der Milz und ihrer Funktion haben.^{39,136}

Ma et al. und Liu et al. beschrieben insbesondere V5 als unabhängigen Prädiktor für den absoluten Lymphozytennadir, welcher wiederum ein Prädiktor für das Gesamtüberleben ist.^{127,138}

5.6. Subgruppenanalyse V5 (%)

Mit dem Ziel, Dosisgrenzwerte der Milz zu etablieren, wurde der signifikant auf das OS getestete Faktor V5 (%) anschließend in drei Subgruppen zu jeweils einem Drittel der Volumenbelastung unterteilt. Dies erfolgte in Anlehnung an die Studie von Chadha et al., bei der zwischen einem V5 von \leq und $>$ 30 % des Milzvolumens unterschieden wurde und signifikant mehr Lymphopenien bei $>$ 30 % der Milzvolumenbelastung aufgezeigt werden konnten. Dabei war die erhöhte Lymphopenie-Rate ein Prädiktor für ein schlechteres overall survival.⁴⁰

Unsere Subgruppenanalyse konnte aufzeigen, dass insbesondere ab einer relativen V5-Volumenbelastung von über 2/3 der Milz ein signifikanter Abfall im Gesamtüberleben beobachtet werden konnte. Der Mittelwert der Überlebenszeit von Subgruppe 1 mit 53,97 Monaten ($n = 38$) und Subgruppe 2 ($n = 27$) mit 49,52 sank signifikant auf lediglich 25,71 Monate in Subgruppe 3 ($n = 27$) bei einem p-Wert von 0,007 im Log-Rank-Test. Die mediane Überlebenszeit belief sich in Subgruppe 3 auf 21,52 Monate. In Gruppe 1 und 2 konnte dieser bei mehr als 50 % Überlebenden innerhalb des Erhebungszeitraums nicht berechnet werden. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Überlebenszeiten zeigte sich nur ein geringfügiger Unterschied im 1-Jahres-Überleben zwischen den Subgruppen (89,5 % vs. 84,6 % vs. 80,8 %). Ab 2 Jahren wurde ein deutlicher Abfall im Überleben in Subgruppe 3 ersichtlich (79,3 % vs. 75,4 % vs. 49,6 %). Dieser Abfall wurde nach 5 Jahren nochmals deutlicher, mit 59,9 % Überlebenden in Gruppe 1 gegenüber 63,7 % Überlebenden in Subgruppe 2. In Subgruppe 3 waren nach 5 Jahren alle Patienten verstorben.

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte dabei bei Subgruppe 1 ein Hazard Ratio von 0,337 und somit ein 66,3 % niedrigeres Sterberisiko im Vergleich zur Referenzgruppe 3 mit über 2/3 V5-Milzvolumen (95 %-CI: 0,149–0,762; $p = 0,009$). Subgruppe 2 mit bis zu 2/3 V5-Volumenbelastung zeigte bei einer vergleichbaren Hazard Ratio von 0,312 ein erniedrigtes Sterberisiko um 68,8 % (95 %-CI: 0,125–0,777; $p = 0,012$).

Der direkte Vergleich zwischen Subgruppe 1 und 2 zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Regressionsanalyse und somit vergleichbare Überlebenszeiten (HR = 0,96; 95 %-CI: 0,379–2,267; $p = 0,867$).

Nach unseren Ergebnissen verfügt die Milz über eine hohe Dosis-Volumen-Hemmschwelle, bei der erst ab einer Volumenbelastung von über 2/3 des Milzparenchyms ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben eintritt. Dennoch genügen geringe Dosisbelastungen von 5 Gy, um relevante Strahlenschäden zu verursachen und die Milzfunktion zu beeinträchtigen. In der weiteren Analyse zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den V5-Subgruppen und dem progressionsfreien Überleben ($p = 0,598$). Es ließ sich keine Tendenz hinsichtlich einer kürzeren PFS bei höherer Volumenbelastung erkennen.

Die Rezidivrate der Grunderkrankung innerhalb der Subgruppen war demnach nicht ausschlaggebend für die signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens.

Um relevante Faktoren für die verringerte Überlebensrate bei einer Strahlenbelastung von mehr als 2/3 des Volumens der Milz zu identifizieren, wurden daraufhin die Subgruppen auf signifikante Gruppenunterschiede hin untersucht.

Dabei zeigte sich ein relevanter Unterschied bei der Histopathologie, der Tumorlokalisation und der Bestrahlungstechnik (alle $p < 0,001$). Wir erklären uns den Zusammenhang von Histopathologie und Tumorlokalisation durch die anatomische Lagebeziehung der Milz zu den primär tiefer liegenden Ösophaguskarzinomen. Es konnte eine erhöhte Häufigkeit der zumeist tiefer liegenden ACA im unteren Ösophagusdrittel in Subgruppe 2 und 3 gegenüber gehäuften PEC in Subgruppe 1 festgestellt werden. Zusätzlich wurden tiefer liegende Ösophaguskarzinome, bedingt durch die vielen OAR im Oberbauch, vermehrt durch Arc-Therapien behandelt.

Die Testergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Tumorrezidivrate, des Alters der Patienten, ihres Geschlechts und des Regressionscores.

Beim Vergleich der klinischen Hyposplenie-Prädiktoren wurden ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede offensichtlich. Weder gab es in Subgruppe 3 eine relevante Häufung von Infektionen oder Pneumonien noch von vaskulären Ereignissen jeglicher Art.

Bei den Testungen bezüglich einer strahleninduzierten Hämatotoxizität ergab sich bei einem Faktor ein signifikanter Gruppenunterschied. Dieser bezog sich auf die Thrombozyten zum Testzeitpunkt t_2 unmittelbar nach erfolgter Therapie. Es zeigte sich eine Erniedrigung der Thrombozyten in Abhängigkeit von der V5-Erhöhung.

Dabei beliefen sich die Thrombozyten nach Radiochemotherapie in Subgruppe 1 im Mittelwert auf $185,21 \times 10^9/l$, in Subgruppe 2 $152,81 \times 10^9/l$ und in Subgruppe 3 $142,67 \times 10^9/l$. Der Abfall war in der ANOVA-Analyse mit $p = 0,001$ signifikant. Nach CTCAE-Gradeinteilung wurden signifikant mehr milde Thrombopenien Grad 1 in den Subgruppen 2 und 3 registriert. Insgesamt bildeten sich in unserer Kohorte in der großen Mehrzahl milde Thrombopenien (Grad 1: $n = 37$; Grad 2: $n = 3$). In Anbetracht der nur gering ausgeprägten Hämatotoxizität erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Prädiktor für das unterschiedliche Gesamtüberleben ausschlaggebend sein kann. Zudem näherten sich die Thrombozytenwerte nach 6–12 Monaten zwischen den Subgruppen an und zeigten am Testzeitpunkt t_3 keine signifikanten Unterschiede. Keine signifikanten Gruppenunterschiede konnten beim Hämoglobin und den Leukozyten dokumentiert werden. Dies galt für den Testzeitpunkt t_2 nach RCT und für den Nachsorgezeitpunkt t_3 .

Zu unserer Überraschung ließen sich darüber hinaus keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den Lymphozyten in Abhängigkeit von der V5-Volumenbelastung beobachten. Nach RCT

fiel der absolute Lymphozytenwert fast gleichermaßen in allen Subgruppen mit $0,450 \times 10^9/l$ in Subgruppe 1, $0,403 \times 10^9/l$ in Subgruppe 2 und $0,534 \times 10^9/l$ in Subgruppe 3. Der in der Literatur vermehrt beschriebene Lymphozytenabfall des absoluten Lymphozytennadir in Abhängigkeit von der Milzbestrahlung konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die relative V5-Dosisvolumenbelastung der Milz signifikant mit dem Gesamtüberleben einhergeht. Zudem wird insbesondere nach Überschreitung von 2/3 des bestrahlten Milzvolumens die funktionelle Reservekapazität der Milz erschöpft. Folglich kann hypothetisiert werden, dass die sehr komplexen Milzfunktionen im Hinblick auf die generelle sowie antitumorale Immunantwort reduziert beziehungsweise eingeschränkt sein könnten. Dabei genügen bereits niedrige Strahlendosen von 5 Gy, um das overall survival signifikant zu senken.

Gemäß der aktuellen NCCN-Leitlinie zur Bestrahlung eines Ösophaguskarzinoms wird nur die Lunge als weiteres strahlensensibles OAR mit einer ähnlich niedrigen Dosisvolumenlimitierung von $V5 < 50\%$ gelistet. Die Dosisgrenze wird durch eine erhöhte Mortalität der damit assoziierten Strahlenpneumonitis begründet.^{98,150}

Die vielfach beschriebene hohe Strahlensensibilität vieler Organe bereits bei sehr niedrigen Dosisbelastungen von 5 Gy und der signifikante Einfluss auf das OS zeigen die Komplexität und den damit einhergehenden Wandel unter verstärkter Berücksichtigung der OAR in der modernen Strahlentherapie auf.^{151,152}

5.7. Milzvolumen

In der Volumetrie-Analyse der Milz wurden insgesamt 76 Milzvolumina ausgewertet. Hierbei konnte ein signifikanter Volumenabfall von prätherapeutisch $218,22 \text{ cm}^3$ auf $189,89 \text{ cm}^3$ am Nachsorgetermin ($p < 0,001$) festgestellt werden. Dies entspricht einer gemittelten Volumendifferenz von $-33,65 \text{ cm}^3$. Die Milz verkleinerte sich 13,5 Monate nach RCT auf $89,27\%$ des initialen Volumens, was einer Volumenreduktion von $10,37\%$ gleichkommt. Gleichzeitig ging ein höheres absolutes V5 und V10 der Milz mit einer größeren Reduktion des Milzvolumens einher (V5 (a): $p = 0,018$; V10 (a): $p = 0,019$). Keine signifikanten Korrelationen wurden bei den relativen Volumen- und Dosisparametern getestet. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede in der Subgruppenanalyse bezüglich der Milzgröße in Abhängigkeit von der relativen V5-Belastung. Der p-Wert bei Δ -Milzvolumen war $0,448$ und $0,422$ bei der relativen Volumendifferenz. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Milzvolumenabnahme nach RCT von der absoluten Dosisbelastung der Milz abhängig ist. Hierbei zeigen erneut die niedrigen Dosisvolumenparameter den größten Einfluss auf posttherapeutische Milzveränderungen.

Andere Arbeiten konnten ebenfalls eine dosisabhängige Veränderung der Milzgröße nach einer Radiochemotherapie beobachten. Bereits frühe Studien beschrieben eine Korrelation

von Milzatrophy nach Bestrahlung der Milz mit einer Dosis von 40 Gy in 2 Gy-Fraktionen bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen.¹⁵³

Bei der Radiochemotherapie eines Magen-Ca konnten Trip et al. nach 4 Jahren eine Reduktion des Milzvolumens um 37 % berichten. Dabei war V44 am deutlichsten mit der Milzgrößenreduktion assoziiert. Keine Korrelationen konnten zwischen Milzdosis und Toxizitäten aufgezeigt werden.⁵⁴

Ähnliche Werte wie in unserer Studie konnten Chin et al. mit einer durchschnittlichen Reduktion des Milzvolumens um 23,2 % 22 Wochen nach Beginn der Strahlentherapie nachweisen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen und denen anderer Studien konnte diese Arbeitsgruppe bei Verringerung des Milzvolumens signifikant weniger schwerwiegende hämatologische Toxizitäten beschreiben.⁷⁴ Dies zeigte sich in unserer Datenanalyse nicht.

Vergleichbare Ergebnisse wurden von Bruns et al. mit einer Volumenreduktion von 10 % nach 20 Monaten und von Kenawi et al. mit einer Volumenabnahme von 25 % nach Bestrahlung veröffentlicht.^{154,155}

5.8. Limitationen

Die Hauptlimitationen der aktuellen Studie sind ihr monozentrisches, retrospektives Studiendesign, die kleine Studienpopulation sowie die klinische Heterogenität der Grunderkrankung und der nachfolgend durchgeführten Therapie. In dieser Studie wurden bewusst strikte Einschlusskriterien gewählt, um dieser Heterogenität bestmöglich entgegenzuwirken. Es wurden nur Ösophaguskarzinome berücksichtigt, die leitliniengerecht neoadjuvant eine RCT erhalten hatten. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, die nach dem CROSS-Therapieregime behandelt worden waren. Weiter wurden feste Zeitpunkte zur Erhebung der Blutwerte für alle Patienten definiert. Um eine Vergleichbarkeit der Milzgröße zu gewährleisten, wurde die Bildgebung der Nachsorge auf 6–12 Monate nach RCT limitiert.

Dennoch konnte eine Vielzahl möglicher Confounder nicht vollständig ausgeräumt werden.

Hierzu zählt die generell hohe Mortalitätsrate des Ösophaguskarzinoms.

Das Patientenkollektiv war mit einem medianen Alter von 64 Jahren relativ alt. Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben, insbesondere im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des Karzinoms, konnte nicht ausgeschlossen werden. Dabei ist wichtig zu beachten, dass die Prognose der Patienten auch durch Krankheitsmerkmale (z. B. pathologischer Typ und pTNM-Stadium), den Einsatz verschiedener unterstützender Therapien während der RCT sowie Unterschiede in den Chemotherapieregimen beeinflusst werden kann.

Erschwerend kam hinzu, dass innerhalb der Nachsorge keine standardisierten Blut-Laborparameter erhoben wurden. Dies zeigte sich besonders limitierend bei der Auswertung der akuten und chronischen Lymphozytenveränderungen innerhalb der Nachsorge. Hierdurch

kam es zu weniger dokumentierten Laborwerten der Lymphozyten zu den Zeitpunkten t_2 und t_3 . Es kann vermutet werden, dass der in der Literatur häufig beschriebene Zusammenhang zwischen Milzbestrahlung und Lymphozytenerniedrigung in unserer Arbeit aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren Daten nicht signifikant ausgefallen ist.

Der Zeitraum der Patientenrekrutierung belief sich von 2012 bis 2017 auf insgesamt 5 Jahre. Die Daten der Nachsorge wurden bis September 2019 in die Auswertung einbezogen. Durch eine Verlängerung des Zeitraums der Datenerhebung wäre eine genauere Bestimmung des OS und der PFS möglich gewesen. Zur Erfassung von Langzeitveränderungen der Milzgröße und möglichen Konsequenzen der Milzbestrahlung über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus hätten zusätzliche Nachsorgezeitpunkte definiert werden können.

Der direkte Nachweis einer funktionellen Hyposplenie oder Asplenie ist nur sehr eingeschränkt und ressourcenintensiv möglich. Dies war in unserem retrospektiven Studiendesign nicht umsetzbar. Die in unserer Arbeit definierten klinischen und hämatologischen Parameter einer funktionellen Hyposplenie können gemäß Literaturrecherche mit einer Minderfunktion der Milz einhergehen, dennoch beweisen sie diese nicht oder nur indirekt. Folglich ist eine Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich.

Große multizentrische prospektive Studien sind erforderlich, um die oben genannten Limitationen zu berücksichtigen und die Frage zu klären, ob eine Einschränkung der V5-Milzbestrahlung das Gesamtüberleben (OS) nicht nur bei Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom signifikant verbessern kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Jones D. ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics* 1994; 21(6): 833-4.
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Bethesda, Md; 1999.
3. Tepper JE, Foote RL, Michalski JM. Gunderson & Tepper's clinical radiation oncology. Fifth edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
4. National Cancer Institut, U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed 13/05 2021).
5. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6. ed. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
6. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 109-22.
7. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2010; 76(3, Supplement): S3-S9.
8. Constine LS, Olch AJ, Jackson A, et al. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Assess Normal Tissue Radiation Dose-Volume-Response Relationships for Children With Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2021.
9. Grimm J, Marks LB, Jackson A, Kavanagh BD, Xue J, Yorke E. High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2021; 110(1): 1-10.
10. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2010; 76(3, Supplement): S42-S9.
11. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2010; 76(3, Supplement): S70-S6.
12. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 1999; 45(2): 323-9.
13. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk Factors for Pericardial Effusion in Inoperable Esophageal Cancer Patients Treated With Definitive Chemoradiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2008; 70(3): 707-14.
14. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2010; 76(3, Supplement): S77-S85.
15. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics* 2010; 76(3, Supplement): S94-S100.
16. Schmidt G, Becker D. *Kursbuch Ultraschall nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 6., aktualisierte und erw. Aufl. ed.* Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2015.
17. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M. *Prometheus : Innere Organe. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage ed.* [2015]: Thieme; 2015.
18. de Porto AP, Lammers AJ, Bennink RJ, ten Berge IJ, Speelman P, Hoekstra JB. Assessment of splenic function. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(12): 1465-73.
19. Charnsangavej C, Cinqualbre A, Wallace S. Radiation changes in the liver, spleen, and pancreas: imaging findings. *Semin Roentgenol* 1994; 29(1): 53-63.
20. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology* 2007; 12(1): 1-13.

21. Puukila S, Muise S, McEvoy J, et al. Acute pulmonary and splenic response in an in vivo model of whole-body low-dose X-radiation exposure. *Int J Radiat Biol* 2019; 95(8): 1072-84.
22. Corazza GR, Bullen AW, Hall R, Robinson PJ, Losowsky MS. Simple method of assessing splenic function in coeliac disease. *Clin Sci (Lond)* 1981; 60(1): 109-13.
23. Harrod VL, Howard TA, Zimmerman SA, Dertinger SD, Ware RE. Quantitative analysis of Howell-Jolly bodies in children with sickle cell disease. *Exp Hematol* 2007; 35(2): 179-83.
24. Doll DC, List AF, Yarbrow JW. Functional hyposplenism. *South Med J* 1987; 80(8): 999-1006.
25. Koppel EA, Wieland CW, van den Berg VC, et al. Specific ICAM-3 grabbing nonintegrin-related 1 (SIGNR1) expressed by marginal zone macrophages is essential for defense against pulmonary *Streptococcus pneumoniae* infection. *Eur J Immunol* 2005; 35(10): 2962-9.
26. Di Sabatino A, Rosado MM, Ciccocioppo R, et al. Depletion of immunoglobulin M memory B cells is associated with splenic hypofunction in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(8): 1788-95.
27. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003; 197(7): 939-45.
28. Spierer Z, Zakuth V, Diamant S, et al. Decreased tuftsin concentrations in patients who have undergone splenectomy. *Br Med J* 1977; 2(6102): 1574-6.
29. Huang X, Lu Y, Li L, et al. Protective effect of acute splenic irradiation in rats with traumatic brain injury. *Neuroreport* 2021; 32(8): 711-20.
30. Peters AM, Ryan PF, Klonizakis I, Elkon KB, Lewis SM, Hughes GR. Measurement of splenic function in humans using heat damaged autologous red blood cells. *Scand J Haematol* 1981; 27(5): 374-80.
31. Armas RR. Clinical studies with spleen-specific radiolabeled agents. *Semin Nucl Med* 1985; 15(3): 260-75.
32. Schilling RF. Hereditary spherocytosis: a study of splenectomized persons. *Semin Hematol* 1976; 13(3): 169-76.
33. McBride JA, Dacie JV, Shapley R. The effect of splenectomy on the leucocyte count. *Br J Haematol* 1968; 14(2): 225-31.
34. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia* 2014; 18(1): 7-11.
35. Rogers ZR, Wang WC, Luo Z, et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood* 2011; 117(9): 2614-7.
36. Lammers AJ, de Porto AP, Bennink RJ, et al. Hyposplenism: comparison of different methods for determining splenic function. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 484-9.
37. Djaldetti M, Bergman M, Salman H, Cohen AM, Fibach E, Bessler H. On the mechanism of post-splenectomy leukocytosis in mice. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(9): 811-7.
38. Palmer JG, Kemp I, Cartwright GE, Wintrobe MM. Studies on the effect of splenectomy on the total leukocyte count in the albino rat. *Blood* 1951; 6(1): 3-15.
39. Saito T, Toya R, Yoshida N, et al. Spleen Dose-Volume Parameters as a Predictor of Treatment-related Lymphopenia During Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *In Vivo* 2018; 32(6): 1519-25.
40. Chadha AS, Liu G, Chen HC, et al. Does Unintentional Splenic Radiation Predict Outcomes After Pancreatic Cancer Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(2): 323-32.
41. van Rossum PSN, Deng W, Routman DM, et al. Prediction of Severe Lymphopenia During Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Development and Validation of a Pretreatment Nomogram. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10(1): e16-e26.
42. Katz MS. Bystander Effects and Unintended Consequences: Time to Include the Spleen in Radiation Therapy Planning. *Front Oncol* 2020; 10: 1171.
43. Sellins KS, Cohen JJ. Gene induction by gamma-irradiation leads to DNA fragmentation in lymphocytes. *J Immunol* 1987; 139(10): 3199-206.

44. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, Krishnan S. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 42-51.
45. Grossman SA, Ellsworth S, Campian J, et al. Survival in Patients With Severe Lymphopenia Following Treatment With Radiation and Chemotherapy for Newly Diagnosed Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(10): 1225-31.
46. Davuluri R, Jiang W, Fang P, et al. Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(1): 128-35.
47. Fang P, Jiang W, Davuluri R, et al. High lymphocyte count during neoadjuvant chemoradiotherapy is associated with improved pathologic complete response in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2018; 128(3): 584-90.
48. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(12): 657-60.
49. Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 176-9.
50. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 349-56.
51. Ballegaard VC, Schejbel L, Hoffmann S, Kantso B, Fischer CP. Recurrent severe invasive pneumococcal disease in an adult with previously unknown hyposplenism. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 171.
52. Kang JM, Kim EH, Ihn K, Jung I, Han M, Ahn JG. Risk of invasive pneumococcal disease in patients with asplenia/hyposplenism: A nationwide population-based study in Korea, 2009-2018. *Int J Infect Dis* 2020; 98: 486-93.
53. Coleman CN, McDougall IR, Dailey MO, Ager P, Bush S, Kaplan HS. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982; 96(1): 44-7.
54. Trip AK, Sikorska K, van Sandick JW, et al. Radiation-induced dose-dependent changes of the spleen following postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 239-44.
55. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 2008; 95(3): 273-80.
56. Boxer MA, Braun J, Ellman L. Thromboembolic risk of postsplenectomy thrombocytosis. *Arch Surg* 1978; 113(7): 808-9.
57. Troendle SB, Adix L, Crary SE, Buchanan GR. Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(6): 781-5.
58. Hathirat P, Mahaphan W, Chuansumrit A, Pintadit P, Sasanakul W, Isarangkura P. Platelet counts in thalassaemic children before and after splenectomy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24 Suppl 1: 213-5.
59. Ichikawa N, Kitano K, Shimodaira S, et al. Changes in serum thrombopoietin levels after splenectomy. *Acta Haematol* 1998; 100(3): 137-41.
60. Visudhiphan S, Ketsa-Ard K, Piankijagum A, Tumliang S. Blood coagulation and platelet profiles in persistent post-splenectomy thrombocytosis. The relationship to thromboembolism. *Biomed Pharmacother* 1985; 39(6): 264-71.
61. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol* 2004; 76(2): 143-7.
62. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009; 114(14): 2861-8.
63. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *British Journal of Haematology* 2000; 111(2): 467-73.
64. Fontana V, Jy W, Dudkiewicz P, Horstman LL, Bidot C, Jr., Ahn Y-S. Cell-Derived Microparticles (C-MP) Are Elevated in Splenectomized Patients and Depressed in Those with Hypersplenism, Suggesting Spleen as Scavenger of C-MP. *Blood* 2006; 108(11): 1482-.
65. Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, et al. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg* 2005; 241(2): 208-16.

66. Pimpl W, Dapunt O, Kaindl H, Thalhamer J. Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg* 1989; 76(5): 517-21.
67. Reinhart WH, Chien S. Red cell vacuoles: their size and distribution under normal conditions and after splenectomy. *Am J Hematol* 1988; 27(4): 265-71.
68. Willekens FL, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Groenen-Dopp YA, et al. Hemoglobin loss from erythrocytes in vivo results from spleen-facilitated vesiculation. *Blood* 2003; 101(2): 747-51.
69. De Haan LD, Werre JM, Ruben AM, Huls AH, de Gier J, Staal GE. Vacuoles in red cells from splenectomized subjects originate during cell life: association with glycosylated haemoglobin? *Eur J Haematol* 1988; 41(5): 482-8.
70. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: Relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1996; 128(3): 259-69.
71. Smart RC, Ryan FP, Holdworth CD, Preston FE. Relationship between splenic size and splenic function. *Gut* 1978; 19(1): 56-9.
72. Dailey MO, Coleman CN, Fajardo LF. Splenic injury caused by therapeutic irradiation. *Am J Surg Pathol* 1981; 5(4): 325-31.
73. Koga Y, Fujita M, Nakahara T, et al. Splenic volume in severe sepsis is associated with disease severity and pneumococcal infection. *Acute Med Surg* 2016; 3(4): 339-44.
74. Chin AL, Aggarwal S, Pradhan P, et al. The role of bone marrow and spleen irradiation in the development of acute hematologic toxicity during chemoradiation for esophageal cancer. *Adv Radiat Oncol* 2018; 3(3): 297-304.
75. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Associations of alcohol use disorders with esophageal and gastric cancers: a population-based study in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26(2): 119-24.
76. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 609-17.
77. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10): 2144-9.
78. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, et al. Krebs in Deutschland für 2019/2020: Robert Koch-Institut; 2023.
79. Butt J, Kandel G. Barrett esophagus: when to endoscope. *Clin Endosc* 2014; 47(1): 40-6.
80. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten: Speiseröhrenkrebs. 07.12.2023 2019/20.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html (accessed 24/10/ 2024).
81. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019 ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2020.
82. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224(3): 748-56.
83. Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol* 2008; 67(1): 105-11.
84. Ebert MP, Fischbach W, Hollerbach S, et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2024; 62(4): 535-642.
85. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(13): 1191-203.
86. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242(5): 684-92.

87. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 681-92.
88. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 305-13.
89. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 462-7.
90. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1090-8.
91. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2074-84.
92. Zhao Y, Wang Y, Shan L, Peng C, Zhang W, Zhao X. A network meta-analysis for neoadjuvant and adjuvant treatments for resectable squamous cell carcinoma of esophagus. *Sci Rep* 2021; 11(1): 6800.
93. Yuan M, Bao Y, Ma Z, Men Y, Wang Y, Hui Z. The Optimal Treatment for Resectable Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis of 6168 Patients. *Front Oncol* 2021; 11: 628706.
94. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 2016; 16: 503.
95. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8(11): 1015-27.
96. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1086-92.
97. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(12): 2844-50.
98. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21(4): 393-422.
99. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 164-75.
100. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(4): 911-20.
101. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, Martin EE, Hanks GE. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993; 71(2): 281-6.
102. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281(17): 1623-7.
103. O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, GebSKI V, Langlands AO. Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1988; 61(10): 2022-6.
104. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2017; 116(6): 709-16.

105. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(11): 1520-8.
106. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112(1): 90-2.
107. Kasmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, et al. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol* 2020; 15(1): 214.
108. Nishioka A, Ogawa Y, Hamada N, Terashima M, Inomata T, Yoshida S. Analysis of radiation pneumonitis and radiation-induced lung fibrosis in breast cancer patients after breast conservation treatment. *Oncol Rep* 1999; 6(3): 513-7.
109. Wijsman R, Dankers F, Troost EGC, et al. Comparison of toxicity and outcome in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated (chemo-)radiotherapy using IMRT or VMAT. *Radiother Oncol* 2017; 122(2): 295-9.
110. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol* 2021; 16(2): 216-27.
111. Ming X, Feng Y, Yang C, Wang W, Wang P, Deng J. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(41): e5051.
112. Ratosa I, Ivanetic Pantar M. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2019; 24(6): 629-43.
113. Chang JH, Shin JH, Yamada YJ, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: What are the Risks and How Do We Minimize Them? *Spine (Phila Pa 1976)* 2016; 41 Suppl 20: S238-S45.
114. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, et al. Spine Stereotactic Body Radiotherapy: Indications, Outcomes, and Points of Caution. *Global Spine J* 2017; 7(2): 179-97.
115. Koay EJ, Owen D, Das P. Radiation-Induced Liver Disease and Modern Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2018; 28(4): 321-31.
116. Toesca DAS, Ibragimov B, Koong AJ, Xing L, Koong AC, Chang DT. Strategies for prediction and mitigation of radiation-induced liver toxicity. *J Radiat Res* 2018; 59(suppl_1): i40-i9.
117. Cohen EP, Robbins ME. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23(5): 486-99.
118. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S101-7.
119. Liu Q, Cai XW, Fu XL, Chen JC, Xiang JQ. Tolerance and dose-volume relationship of intrathoracic stomach irradiation after esophagectomy for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6(31): 32220-7.
120. Jadon R, Higgins E, Hanna L, Evans M, Coles B, Staffurth J. A systematic review of dose-volume predictors and constraints for late bowel toxicity following pelvic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2019; 14(1): 57.
121. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD012529.
122. Nederlof N, Slaman AE, van Hagen P, et al. Using the Comprehensive Complication Index to Assess the Impact of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Complication Severity After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(12): 3964-71.
123. Bosch DJ, Muijs CT, Mul VE, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative course after curative-intent transthoracic esophagectomy in esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(2): 605-11.
124. Merritt RE, Whyte RI, D'Arcy NT, Hoang CD, Shrager JB. Morbidity and mortality after esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(6): 2034-40.
125. Kastelowitz N, Marsh MD, McCarter M, et al. Impact of Radiation Dose on Postoperative Complications in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *Front Oncol* 2021; 11: 614640.

126. Appius H, Hafer J, Harms W, Bolli M, Buess M. Reproducibility of the CROSS Trial Results in the Multimodal Treatment of Esophageal Cancer in Daily Practice: A Single Center Retrospective Observational Study. *J Oncol* 2023; 2023: 8955720.
127. Ma Y, Kong Y, Zhang S, et al. The relationship between splenic dose and radiation-induced lymphopenia. *J Radiat Res* 2024; 65(3): 337-49.
128. Lee SF, Yip PL, Wong A, et al. Splenic irradiation contributes to grade ≥ 3 lymphopenia after adjuvant chemoradiation for stomach cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022; 36: 83-90.
129. Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, et al. Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: A global collaborative analysis. *Am J Hematol* 2024; 99(5): 844-53.
130. Shankar S PH, Fernandes D, Athiyamaan M S, Sandesh Rao B. The Impact of splenic irradiation during chemoradiation for Gastric and Gastroesophageal junctional cancers in the development of acute hematological toxicity. *IP J Diagn Pathol Oncol* 2020; 5(4): 381-5.
131. Jameus A, Kennedy AE, Thome C. Hematological Changes Following Low Dose Radiation Therapy and Comparison to Current Standard of Care Cancer Treatments. *Dose Response* 2021; 19(4): 15593258211056196.
132. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Myelosuppression toxicity of palliative splenic irradiation in myelofibrosis and malignant lymphoma. *Hematology* 2015; 20(4): 203-7.
133. Elliott MA, Tefferi A. Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review. *Blood Rev* 1999; 13(3): 163-70.
134. Pabst R, Binns RM. Heterogeneity of lymphocyte homing physiology: several mechanisms operate in the control of migration to lymphoid and non-lymphoid organs in vivo. *Immunol Rev* 1989; 108: 83-109.
135. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res* 1990; 123(2): 224-7.
136. Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Okada M. Association between unintentional splenic radiation and lymphopenia and high neutrophil/lymphocyte ratio after radiotherapy in patients with esophageal cancer. *Transl Cancer Res* 2021; 10(12): 5076-84.
137. Alexandru M, Rodica A, Dragos-Eugen G, Mihai-Teodor G. Assessing the Spleen as an Organ at Risk in Radiation Therapy and Its Relationship With Radiation-Induced Lymphopenia: A Retrospective Study and Literature Review. *Adv Radiat Oncol* 2021; 6(6): 100761.
138. Liu J, Zhao Q, Deng W, et al. Radiation-related lymphopenia is associated with spleen irradiation dose during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 90.
139. Wild AT, Ye X, Ellsworth SG, et al. The Association Between Chemoradiation-related Lymphopenia and Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(3): 259-65.
140. Weil BR, Madenci AL, Liu Q, et al. Late Infection-Related Mortality in Asplenic Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(16): 1571-8.
141. Arunagiri N, Kelly SM, Dunlea C, et al. The spleen as an organ at risk in paediatric radiotherapy: A SIOP-Europe Radiation Oncology Working Group report. *Eur J Cancer* 2021; 143: 1-10.
142. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480(7378): 480-9.
143. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, Sunami E, Nagawa H. Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 64.
144. Fu J, Zhang Z, Zhou L, et al. Impairment of CD4+ cytotoxic T cells predicts poor survival and high recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58(1): 139-49.
145. Yang ZR, Zhao N, Meng J, et al. Peripheral lymphocyte subset variation predicts prostate cancer carbon ion radiotherapy outcomes. *Oncotarget* 2016; 7(18): 26422-35.

146. Cho O, Oh YT, Chun M, Noh OK, Lee HW. Radiation-related lymphopenia as a new prognostic factor in limited-stage small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(1): 971-8.
147. Shiraishi Y, Fang P, Xu C, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol* 2018; 128(1): 154-60.
148. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Law C, Helyer L, Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S89-99.
149. Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R, et al. The Influence of Severe Radiation-Induced Lymphopenia on Overall Survival in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111(4): 936-48.
150. Chen F, Niu J, Wang M, Zhu H, Guo Z. The incidence of and risk factors for radiation pneumonitis in patients treated with simultaneous bevacizumab and thoracic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2024; 19(1): 67.
151. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 187-99.
152. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(7): 706-14.
153. Dailey MO, Coleman CN, Kaplan HS. Radiation-induced splenic atrophy in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1980; 302(4): 215-7.
154. Bruns F, Bremer M, Dettmer A, Janssen S. Low-dose splenic irradiation in symptomatic congestive splenomegaly: report of five cases with literature data. *Radiat Oncol* 2014; 9: 86.
155. Kenawi MM, el-Ghamrawi KA, Mohammad AA, Kenawi A, el-Sadek AZ. Splenic irradiation for the treatment of hypersplenism from congestive splenomegaly. *Br J Surg* 1997; 84(6): 860-1.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| Abb. 1 | Therapiealgorithmus in kurativer Absicht bei bestätigter Diagnose und Staging eines Ösophagus-Ca | 29 |
| Abb. 2 | Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei Erstdiagnose | 45 |
| Abb. 3 | Verteilung der Tumorregression nach dem Cologne-Regressionsscore | 47 |
| Abb. 4 | Medianer Volumenabfall der Milz vor der Radiochemotherapie und bei Nachsorgeaufnahme, Volumen in cm ³ | 53 |
| Abb. 5 | Verteilung der mittleren Dosisbelastung der Milz | 54 |
| Abb. 6 | Dosis-Volumen-Histogramm der Milz bei neoadjuvanter CROSS-Therapie bei Ösophaguskarzinom | 55 |
| Abb. 7 | Graphische Darstellung des overall survivals im Gesamtkollektiv | 59 |
| Abb. 8 | Darstellung des progression-free survivals im Gesamtkollektiv | 60 |
| Abb. 9 | Streudiagramm des Gesamtüberleben mit V5 (%)-Subgruppen-Unterteilung | 62 |
| Abb. 10 | Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens der Subgruppen Milz V5 (%) | 63 |
| Abb. 11 | PFS der Subgruppen Milz V5 (%) | 65 |

7.2. Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| Tab. 1 | allgemeine CTCAE-Schweregrad-Einteilung nach Version 5.0 | 15 |
| Tab. 2 | Übersicht physiologischer Funktionen der Milz | 18 |
| Tab. 3 | TNM-Klassifikation für Karzinome des Ösophagus einschließlich des ösophago-gastralen Übergangs nach UICC 2020 | 28 |
| Tab. 4 | NCCN-Guideline 2024 Dosislimitierungen von Normalgewebe bei Ösophagus-Ca | 33 |
| Tab. 5 | CTCAE v5.0 Schweregradeinteilung hämatologischer Toxizitäten | 40 |
| Tab. 6 | cTNM-Stadien und Grading | 46 |
| Tab. 7 | pTNM-Stadien und R-Status | 46 |
| Tab. 8 | Zeitintervalle | 48 |
| Tab. 9 | Hämatologische Parameter zu den Mess-Zeitpunkten vor Radiochemotherapie (t ₁), der absolute Nadir nach Radiochemotherapie bis Entlassung (t ₂) und 6–12 Monate post Radiochemotherapie (t ₃) | 49 |
| Tab. 10 | Häufigkeiten hämatologischer Toxizitäten nach CTCAE-Einteilung v.5.0 mit Schweregrad-Unterteilung mit (a) akuten Toxizitäten, (b) chronischen Toxizitäten und (c) klinisch relevante Ereignisse innerhalb der Nachsorge. | 51 |
| Tab. 11 | Milzvolumina vor Radiochemotherapie und bei Kontrolluntersuchung mit entsprechender Volumen-Differenz | 54 |

| | | |
|---------|---|----|
| Tab. 12 | Dosisbelastung der Milz, mittlere Strahlendosis (D_{mean}) in Gray, V5–V30 in absoluter Volumenangabe (cm^3) und relativer Volumenanteil der Milz (%) | 55 |
| Tab. 13 | Spearman-Korrelation der Milzdosisparameter und der absoluten Blutbild-Nadirwerte zum Testzeitpunkt t_2 | 56 |
| Tab. 14 | Spearman-Korrelation der Milzdosisparameter und der absoluten Blutbildwerte zum Testzeitpunkt t_3 | 57 |
| Tab. 15 | Korrelation der Milzdosisparameter mit der absoluten/relativen Volumendifferenz der Milz bei Nachsorge sowie Häufungen klinischer Toxizitäten | 58 |
| Tab. 16 | Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs nach stattgefundener CROSS-Therapie | 59 |
| Tab. 17 | Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach stattgefundener CROSS-Therapie | 60 |
| Tab. 18 | Univariable Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung von Prädiktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben | 62 |
| Tab. 19 | Gesamtüberlebenszeiten der Subgruppen Milz - V5 (%) nach abgeschlossener CROSS-Therapie | 64 |
| Tab. 20 | Testung der Subgruppen Milz V5 (%) mittels Cox-Regressionsanalyse auf signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben | 65 |
| Tab. 21 | PFS der Subgruppen Milz - V5 (%) nach abgeschlossener CROSS-Therapie | 66 |
| Tab. 22 | Varianzanalyse Subgruppen V5 (%) Milz: Karzinomdaten, Tumorrezidiv und Bestrahlungstechnik | 67 |
| Tab. 23 | Kruskal-Wallis-Test Subgruppen V5 (%) Milz: Milzvolumen und klinische Toxizitäten einer Hyopsplenie/Asplenie | 68 |
| Tab. 24 | ANOVA-Varianzanalyse Subgruppen V5 (%) Milz (* = Kruskal-Wallis-Test): akute und chronische hämatologische Toxizitäten | 69 |
| Tab. 25 | Kruskal-Wallis-Testung der Subgruppen V5 (%) Milz bezüglich Gradeinteilung akuter und chronischer hämatologischer Toxizitäten nach CTCAE mit Häufigkeitsangabe | 70 |