

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bildgeführte dosiseskalierte Strahlentherapie des
Prostatakarzinoms mittels helikaler Tomotherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tomasz Barelkowski

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Abstract	6
1.1 Deutsche Fassung	6
1.2 English Version	8
2. Einführung	10
3. Material und Methoden	12
3.1 Publikation 1: Wust et al.	12
3.1.1 Patienten und Behandlung	12
3.1.2 Auswertung	12
3.2 Publikation 2: Barelkowski et al.	13
3.2.1 Patienten	13
3.2.2 Behandlung	13
3.2.3 Auswertung	14
3.3 Publikation 3: Beck et al.	14
3.3.1 Patienten	14
3.3.2 Behandlung	15
3.3.3 Auswertung	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Publikation 1: Wust et al.	17
4.1.1 Patienten und Datensatz	17
4.1.2 Fehler und Sicherheitssäume	17
4.1.3 Dosimetrie	17
4.2 Publikation 2: Barelkowski et al.	18
4.2.1 Patientencharakteristika	18
4.2.2 Onkologisches Ergebnis	18
4.2.3 Nebenwirkungen	18

4.3 Publikation 3: Beck et al.....	19
4.3.1 Patientencharakteristika	19
4.3.2 Onkologisches Ergebnis.....	19
4.3.3 Nebenwirkungen	20
5. Diskussion	21
6. Literaturverzeichnis	25
7. Eidesstattliche Versicherung	32
8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen.....	33
9. Publikationen	35
9.1 Publikation 1: Wust et al.	36
9.2 Publikation 2: Barelkowski et al.	43
9.3 Publikation 3: Beck et al.....	57
10. Lebenslauf.....	67
11. Publikationsliste	68
12. Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

3DCRT	<i>3D-Conformal Radiation Therapy</i> 3D-konformale Strahlentherapie
68Ga-PSMA-PET	68Ga-Prostata-spezifisches-Membran-Antigen- Positronenemissionstomographie
ART	<i>Adjuvant Radiation Therapy</i> Adjuvante Strahlentherapie
bPFS	<i>Biochemical Progression-Free Survival</i> Biochemisch progressionsfreies Überleben
bRFS	<i>Biochemical Recurrence-Free Survival</i> Biochemisch rezidivfreies Überlebens
CSS	<i>Cancer-Specific Survival</i> Krebsspezifisches Überleben
CT	Computertomographie
CTCAE v4.0	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 4.0</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> Klinisches Zielvolumen
dMFS	<i>Distant Metastasis-Free Survival</i> Fernmetastasenfreies Überleben
OS	<i>Overall Survival</i> Gesamtüberleben
EORTC QLQ-PR25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire prostate cancer specific module PR25</i>
FFBF	<i>Freedom From Biochemical Failure</i> Biochemische Rezidivfreiheit
ICIQ	<i>International Consultation on Incontinence questionnaire</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IGRT	<i>Image-Guided Radiation Therapy</i> Bildgeführte Strahlentherapie

IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i> Intensitätsmodulierte Bestrahlung
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
IPSS-QoL	<i>International Prostate Symptom Score Quality of Life Index</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MVCT	Megavoltcomputertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	<i>Planning Target Volume</i> Planungszielvolumen
RP	Radikale Prostatektomie
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SIB	Simultan integrierter Boost
SRT	<i>Salvage Radiation Therapy</i> Salvage-Strahlentherapie
VMAT	<i>Volumetric Arc Therapy</i> Volumenmodulierte Rotationsbestrahlung

1. Abstract

1.1 Deutsche Fassung

Einführung

Primäre und postoperative Strahlentherapie sind etablierte Behandlungsoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms. Das onkologische Ergebnis kann durch Dosisescalation verbessert werden. Damit einhergehende erhöhte Nebenwirkungsraten können durch die nebenwirkungsärmere bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) kompensiert werden. Diese Dissertation umfasst Publikationen von Wust et al., Barelkowski et al. und Beck et al., welche die dosiseskalierte primäre und postoperative IGRT des lokalisierten Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System retrospektiv untersucht haben.

Methoden

- 1) Wust et al. unternahmen einen Vergleich der Bestrahlungsgenauigkeit der primären IGRT basierend auf Megavoltcomputertomographien (MVCT) bzw. implantierten Markern.
- 2) Barelkowski et al. analysierten die klinischen Ergebnisse einer Kohorte, welche mit primärer MVCT-basierter IGRT behandelt wurde. Die verschriebene Dosis in der Prostata betrug bei niedrigem und günstigem intermediärem Risiko 80 Gy in 40 Fraktionen und bei ungünstigem intermediärem und hohem Risiko 84 Gy in 42 Fraktionen.
- 3) Beck et al. analysierten die klinischen Ergebnisse einer Kohorte, welche mit postoperativer MVCT-basierter IGRT behandelt wurde. Die verschriebene Dosis im Risikogebiet betrug 70,3 Gy in 37 Fraktionen.

Ergebnisse

- 1) Die Berechnungen erfolgten anhand eines repräsentativen Datensatzes von Patienten, welche mit MVCT- (n = 43) bzw. markerbasierter (n = 15) IGRT behandelt wurden. Insbesondere in vertikaler Richtung ergaben sich bei der MVCT-basierten Einstellung größere residuelle interfraktionelle Verschiebungen und Sicherheitssäume. Dies führte allerdings nur zu moderaten dosimetrischen Nachteilen (D95% im CTV: 76,5 Gy vs. 78,4 Gy). Die Dosisbelastung in den Risikoorganen lag bei beiden Gruppen weit unter üblichen Grenzwerten.
- 2) Achtundachtzig konsekutive Patienten wurden mit primärer Strahlentherapie behandelt, davon 11,4% mit niedrigem, 50% mit intermediärem und 38,6% mit hohem

Risiko nach D'Amico. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 66 Monate (Spannweite 8 - 83 Monate). Für Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko ergab sich ein biochemisch rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren von 100%, 92,8%, und 70,4%. Folgende Grad 2 und 3 Nebenwirkungsraten wurden jeweils verzeichnet: urogenital akut 39,8% und 1,1%, gastrointestinal akut 12,5% und 0%, urogenital spät 19,3% und 4,5% sowie gastrointestinal spät 4,5% und 1,1%. Nebenwirkungen >Grad 3 traten nicht auf.

3) Neunundsechzig konsekutive Patienten wurden mit postoperativer Strahlentherapie behandelt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monate (Spannweite 8 - 41 Monate) ergab sich ein biochemisch rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren von 91% sowie folgende Grad 2 Nebenwirkungsraten: urogenital akut 10,1%, gastrointestinal akut 5,8%, urogenital spät 2,9% und gastrointestinal spät 0%. Nebenwirkungen >Grad 2 traten nicht auf.

Schlussfolgerung

Das Tomotherapie-System ermöglicht die effektive und sichere dosiseskalierte primäre und postoperative Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.

1.2 English Version

Introduction

Primary and postoperative radiation therapy are established treatments of localized prostate cancer. Dose escalation improves oncological outcome. Resulting higher rates of toxicity can be reduced with image-guided radiation therapy (IGRT). This dissertation is comprised of publications by Wust et al., Barelkowski et al. and Beck et al. who retrospectively analyzed dose-escalated primary and postoperative IGRT of localized prostate cancer on the Tomotherapy® System.

Methods

- 1) Wust et al. compared primary IGRT based on megavoltage computed tomography (MVCT) or fiducial markers with regards to accuracy of delivery.
- 2) Barelkowski et al. assessed the clinical outcome of a cohort treated with primary MVCT-based IGRT. The prescribed dose to prostate was 80 Gy in 40 fractions for low- and favorable intermediate-risk patients and 84 Gy in 42 fractions for unfavorable intermediate-risk and high-risk patients.
- 3) Beck et al. assessed the clinical outcome of a cohort treated with postoperative MVCT-based IGRT. The prescribed dose to area at risk was 70.3 Gy in 37 fractions.

Results

- 1) A representative set of data of patients treated with MVCT- (n = 43) or marker-based (n = 15) IGRT was included. Particularly in the vertical direction, residual interfractional positioning errors were larger for MVCT-based IGRT, resulting in larger safety margins, but only moderate dosimetric inferiority ($D_{95\%}$ in CTV: 76.5 Gy vs. 78.4 Gy). Dose to organs at risk was well below common constraints for both groups.
- 2) Eighty-eight consecutive patients were treated with primary radiation therapy. Of these 11.4% were low-risk, 50% intermediate-risk, and 38.6% high-risk patients according to D'Amico criteria. Median follow-up was 66 months (range 8–83 months). Five-year biochemical-recurrence free survival was 100%, 92.8%, and 70.4% for low-, intermediate-, and high-risk patients, respectively. Grade 2 and 3 toxicity occurred at the following rates: acute genitourinary toxicity 39.8% and 1.1%, acute gastrointestinal toxicity 12.5% and 0%, late genitourinary toxicity 19.3% and 4.5%, and late gastrointestinal toxicity 4.5% and 1.1% of patients. No toxicity >grade 3 was observed.

3) Sixty-nine consecutive patients were treated with postoperative radiation therapy. Median follow-up was 20 months (range 8–41 months). Two-year biochemical-recurrence free survival was 91%. Grade 2 toxicity occurred at the following rates: acute genitourinary toxicity 10.1%, acute gastrointestinal toxicity 5.8%, late genitourinary toxicity 2.9%, late gastrointestinal toxicity 0%. No toxicity >grade 2 was observed.

Conclusion

The Tomotherapy® System allows for effective and safe dose-escalated primary and postoperative radiation therapy of localized prostate cancer.

2. Einführung

Die Dissertation umfasst die Publikationen von Wust et al. [1], Barelkowski et al. [2] und Beck et al. [3], welche den Themenkomplex der primären und postoperativen bildgeführten Strahlentherapie (*image-guided radiation therapy*, IGRT) des Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System (Accuray Inc., Madison, WI, USA) behandeln.

Mit einer Inzidenz von etwa 60.000 Fällen pro Jahr ist das Prostatakarzinom die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Männern in Deutschland [4]. Die primäre Strahlentherapie stellt dabei eine etablierte und mit der radikalen Prostatektomie (RP) gleichwertige Behandlungsoption dar [5]. Durch eine dosiseskalierte primäre Strahlentherapie bis mindestens 78 Gy kann eine zusätzliche Verbesserung des biochemischen rezidivfreien Überlebens (*biochemical recurrence-free survival*, bRFS) erreicht werden, wenn auch um den Preis erhöhter Nebenwirkungsraten [6–10].

Bei 15–40% der Patienten kommt es innerhalb von fünf Jahren ab RP zu einem biochemischen Rezidiv [11–13]. Die Salvage-Strahlentherapie (*salvage radiation therapy*, SRT) stellt bei diesen Patienten die einzige kurative Therapieoption dar [14–16]. Zudem bestehen Hinweise, dass Patienten mit Risikofaktoren (extrakapsuläres Tumorwachstum, Infiltration der Samenblasen, R1/R2-Resektionen) von einer adjuvanten Strahlentherapie (*adjuvant radiation therapy*, ART) innerhalb von drei Monaten ab RP hinsichtlich des biochemisch progressionsfreien Überlebens (*biochemical progression-free survival*, bPFS), des fernmetastasenfreien Überlebens (*distant metastasis-free survival*, dMFS) und des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) profitieren [17–20]. Auch bei der SRT konnte eine Verbesserung des bPFS durch Dosiseskulation jenseits von 66 Gy demonstriert werden [21–25], was ebenfalls mit höheren Nebenwirkungsraten einher geht [21–23].

Durch die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechniken hin zu intensitätsmodulierter Bestrahlung (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT), volumenmodulierter Rotationsbestrahlung (*volumetric arc therapy*, VMAT) und IGRT können die Nebenwirkungsraten trotz Dosiseskulation sowohl bei der primären wie postoperativen Strahlentherapie auf gut tolerable Niveaus gesenkt werden [22,26–31].

Die IGRT kann mit online Computertomographien (CT) per Conebeam-CT oder Megavolt-CT (MVCT) sowie mit Portal Imaging (mittels Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen) bei der Einstellung vor jeder Bestrahlungsfraction erfolgen. Eine zusätzliche Implantation von röntgendichten Markern in die Prostata steigert die Genauigkeit und

Zuverlässigkeit bei der primären IGRT [32,33] und hat eine Reduktion der Nebenwirkungsrate, mitunter sogar eine Verbesserung der biochemischen Kontrolle zur Folge [28]. Gleichzeitig gehen mit der transrektalen Markerimplantation selbst Nebenwirkungen und Komplikationen (stationär behandelte Urosepsis in bis zu 2,8% der Fälle) [34–36] sowie zusätzliche Kosten einher.

Das Tomotherapie-System bietet die Möglichkeit der IGRT auf der Grundlage von hochaufgelösten MVCTs, auf welchen neben Knochenstrukturen auch Weichteilstrukturen gut differenziert werden können.

Der Vergleich zwischen einer alleinig MVCT-basierten Einstellung auf Weichteilstrukturen und der goldmarkerbasierten Einstellung jeweils am Tomotherapie-System ist Gegenstand der Untersuchung von Wust et al [1].

Als eine Variante der rotationalen IMRT ermöglicht die helikale Tomotherapie die Bestrahlung mit simultan integriertem Boost (*simultaneous integrated boost*, SIB), d.h. die Bestrahlung eines Subvolumens innerhalb des Zielvolumens mit höherer Einzeldosis, unter gleichzeitiger Herstellung eines steilen Dosisgradienten und hoher Konformalität. Dies bietet die technische Möglichkeit, die Dosisescalation auf ein Subvolumen üblicher Zielvolumina zu begrenzen, in der Erwartung, dass hierdurch die Vorteile der Dosisescalation hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse bei gleichzeitig reduziertem Nebenwirkungsprofil erzielt werden können.

Die MVCT-basierte IGRT per helikaler Tomotherapie unter Anwendung eines dosisescalierten SIB wurde hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse und Nebenwirkungsraten jeweils in der primären bzw. postoperativen Situation von Barelkowski et al. [2] und Beck et al. [3] retrospektiv untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Publikation 1: Wust et al.

3.1.1 Patienten und Behandlung

In die Untersuchung wurden Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinomen aufgenommen, welche mit primärer IGRT am Tomotherapie-System mit einer Dosis von bis zu 84 Gy behandelt wurden. Das Prozedere der Planung und Lagerung sowie das Zielvolumen- und Dosiskonzept der primären IGRT wird unter 3.2.1 ausführlich dargestellt.

Vor jeder Bestrahlung erfolgte eine MVCT, auf deren Grundlage die Einstellung auf die initial erfolgte Planungs-CT entweder zunächst orientierend auf Knochenstrukturen und anschließend auf Weichteilstrukturen (insbesondere Prostata, vordere Rektumwand und Rektum) oder auf 2–3 in die Prostata implantierte Goldmarker (VisiCoil™, Radiomed Corp., Tyngsboro, MA, USA) erfolgte. Jede finale Einstellung wurden in drei Ebenen dokumentiert und offline kontrolliert.

3.1.2 Auswertung

Für die Offline-Analyse wurde die Software Planned Adaptive (Accuray Inc., Madison, WI, USA) eingesetzt. Die Einstellungen vor den Bestrahlungen wurden mit nachträglich vorgenommenen optimierten Offline-Registrierungen verglichen und die residuellen Verschiebungen, d.h. Abweichung von der optimalen Einstellung, ermittelt. Die Bildqualität der MVCTs ist in der sagittalen und coronaren Ebene nicht gut genug um eine zuverlässige Einstellung auf Weichteilstrukturen zu ermöglichen. Es wurde daher bei den alleinig MVCT-basierten Einstellungen auf die Ermittlung der residuellen Fehler in Z-Richtung (D_z) verzichtet. In der Vergleichsgruppe ist aufgrund der hohen Dichte der Goldmarker die Bestimmung von D_z möglich. Da der residuelle Fehler in dieser Gruppe in alle Richtungen in ähnlicher Größenordnung ausfällt, wurden die residuellen Fehler in x- und y-Richtung als repräsentativ angenommen und der Vergleich zwischen den Gruppen auf diese Dimensionen beschränkt.

Auf Grundlage der ermittelten interfraktionellen residuellen Fehler wurden die systematischen Fehler Σ (Standardabweichung der durchschnittlichen residuellen Verschiebungen pro Patient) und die zufälligen Fehler σ (Durchschnittswert der Standardabweichung der residuellen Verschiebungen pro Patient) in jeweiliger Richtung

ermittelt. Anschließend wurden die resultierenden Sicherheitssäume für beide Gruppen unter Anwendung der van-Herk-Formel [37] berechnet.

In jedem der zur Analyse herbeigezogenen MVCTs wurden die ursprünglichen klinischen Zielvolumina (*clinical target volume*, CTV) passend auf die Prostata verschoben sowie Risikoorgane (Rektum und Harnblase) neu konturiert. Mit Hilfe der Software Planned Adaptive wurden die Dosis-Volumen-Histogramme des CTV sowie der Risikoorgane für die jeweiligen MVCTs berechnet und mit den Dosis-Volumen-Histogrammen der initialen Therapiepläne verglichen

3.2 Publikation 2: Barelkowski et al.

3.2.1 Patienten

Es wurden Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ohne klinische Hinweise auf Lymph- und Fernmetastasen eingeschlossen, welche zwischen Februar 2009 und November 2010 mit primärer IGRT mit helikaler Tomotherapie behandelt wurden. Entsprechend der D'Amico-Kriterien [38] erfolgte eine Kategorisierung in Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko. Ergänzend erfolgte in Abhängigkeit des T-Stadiums, des Gleason-Scores und des initialen prostataspezifischen Antigens (PSA) die Unterteilung in ein günstiges und ungünstiges intermediäres Risiko.

3.2.2 Behandlung

Die Planungs-CT und die Strahlentherapie erfolgten im Liegen. Die Patienten wurden angewiesen mit gefüllter Harnblase und entleertem Enddarm zur Therapie zu erscheinen. Die Therapie erfolgte werktags fünfmal pro Woche am Tomotherapie-System. Die Einstellung erfolgte alleinig MVCT-basiert wie unter 3.1.1 beschrieben.

Das Planungszielvolumen (*planning target volume*, PTV) wurde mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy, das CTV unter Anwendung eines SIB mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bestrahlt. Zur Erzeugung des PTV wurde das CTV nach dorsal um 3 mm, in alle anderen Richtungen um 5 mm erweitert. Die CTVs wurden je nach Risikogruppe von der Prostata ausgehend auf periprostatitisches Gewebe und Samenblasen erweitert. Patienten mit niedrigem und günstigem intermediärem Risiko wurden mit einer verschriebenen Dosis von 72,0 Gy im PTV und einer Dosis von bis zu 80 Gy in der Prostata bestrahlt. Patienten mit ungünstigem intermediärem und hohem Risiko wurden mit einer verschriebenen Dosis von 75,6 Gy im PTV und einer Dosis von bis zu 84,0 Gy in der Prostata behandelt.

Falls bei einem Metastasierungsrisiko von >5% nach Partin-Tabellen [39] eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege vom Patienten gewünscht wurde, erfolgte diese parallel mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy.

Patienten mit einem intermediären Risiko wurde eine begleitende, kurzzeitige (sechsmonatige), Patienten mit hohem Risiko eine begleitende langzeitige (36-monatige) antihormonelle Therapie empfohlen. Die Indikation und Applikation erfolgte durch den mitbehandelnden Urologen.

3.2.3 Auswertung

Die biochemische Rezidivfreiheit (*freedom from biochemical failure*, FFBF), bRFS, dMFS und das krebspezifische Überleben (*cancer-specific survival*, CSS) wurden retrospektiv ermittelt. Die Berechnung erfolgte unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode. Mögliche Einflussfaktoren auf die onkologischen Endpunkte wurde anhand der Cox-Regressionsanalyse untersucht. Zweiseitige p-Werte <0,05 galten als signifikant.

Akute und späte urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungsraten wurden unter Anwendung der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 4.0* (CTCAE v4.0) bestimmt. Nebenwirkungen, welche innerhalb von drei Monaten ab Beginn der Therapie auftraten wurden als akut, danach auftretende als Spätnebenwirkungen gewertet. Die urogenitalen Nebenwirkungen und die diesbezügliche Lebensqualität wurden ergänzend über den *International Prostate Symptom Score* (IPSS) und den *IPSS Quality of Life Index* (IPSS-QoL) erfasst. Die IPSS-Werte wurden im zeitlichen Verlauf anhand des t-Tests untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software SPSS (v. 25.0, IBM Inc., Armonk, NY, USA). Kontinuierliche Daten werden als Durchschnitt (\pm Standardabweichung) angegeben.

3.3 Publikation 3: Beck et al.

3.3.1 Patienten

Es wurden Patienten eingeschlossen, welche zwischen April 2012 und April 2015 nach RP eine postoperative Strahlentherapie mittels helikaler Tomotherapie erhalten hatten. Bei Patienten mit hohem Risiko aufgrund von extrakapsulärer Tumorausbreitung, Invasion in die Samenblasen oder positiven Resektionsrändern (pT3, R1) erfolgte die

Behandlung innerhalb von drei Monaten ab RP im Sinne einer ART. Eine Behandlung ab dem vierten Monat nach RP erfolgte als SRT, wenn ein biochemisches Rezidiv eintrat oder eine PSA-Persistenz vorlag.

3.3.2 Behandlung

Planungs-CT und Patientenlagerung erfolgten wie unter 3.2.2 dargestellt. Die Einstellung erfolgte MVCT-basiert. Es wurde ein CTV P definiert, welches die gesamte Prostataloge umfasste. Dieses wurde zur Erzeugung des dazugehörigen PTV P um 5 mm in alle Richtungen vergrößert. Das PTV P wurde mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 66,6 Gy bestrahlt. Des Weiteren wurde ein CTV S definiert, welches die Hochrisikoregion umschloss. Hierbei wurden OP-Berichte, postoperative histopathologische Befunde und, falls vorhanden, Bildgebung per ⁶⁸Ga-Prostata-spezifisches-Membran-Antigen-Positronen-Emissions-Tomographie (⁶⁸Ga-PSMA-PET), Cholin-PET oder Magnetresonanztomografie (MRT) berücksichtigt. Das dazugehörige PTV S wurde durch Erweiterung um 5 mm in alle Richtungen erzeugt und unter Anwendung eines SIB mit einer Einzeldosis von 1,9 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70,3 Gy bestrahlt. Bei Patienten mit pN1-Status oder erhöhtem Sicherheitsbedürfnis erfolgte parallel eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy (n = 11), 50,4 Gy (n = 4) bzw. 54,0 Gy (n = 1).

Die Indikation und Applikation einer ergänzenden antihormonellen Therapie erfolgte durch den mitbehandelnden Urologen.

3.3.3 Auswertung

Das biochemische Versagen wurde als ein Anstieg des PSA über 0,4 ng/ml definiert. Der onkologische Behandlungserfolg wurde auf Grundlage des bPFS bewertet. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Nach einem biochemischen Rezidiv wurde zudem Bildgebung zur Bewertung der lokalen Kontrolle veranlasst.

Es wurden urogenitale und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie der IPSS und IPSS-QoL wie unter 3.2.3 geschildert erfasst. Ergänzend wurden der *International Consultation on Incontinence questionnaire* (ICIQ) und das *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire prostate cancer specific module PR25* (EORTC QLQ-PR25) angewandt. Die Werte des IPSS, ICIQ und EORTC QLQ-PR25 wurden im zeitlichen Verlauf anhand des t-Tests untersucht. Die statistische Auswertung

erfolgte unter Verwendung der Software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, Version 24.0).
Kontinuierliche Daten werden als Durchschnitt (\pm Standardabweichung) angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Publikation 1: Wust et al.

4.1.1 Patienten und Datensatz

Insgesamt wurden 58 Patienten eingeschlossen, hiervon erfolgte die Einstellung bei 43 Patienten alleinig MVCT-basiert und bei 15 Patienten zusätzlich markerbasiert. Es wurden zufällig 20% der MVCTs ausgewählt (337 MVCTs ohne und 143 MVCTs mit Goldmarker) und ein repräsentativer Datensatz erzeugt.

4.1.2 Fehler und Sicherheitssäume

Die interfraktionellen residuellen Verschiebungen fallen bei der markerbasierten Einstellung geringer aus. Es zeigt sich in vertikaler Richtung eine durchschnittliche Verschiebung mit großer Standardabweichung von $\langle y \rangle \pm \sigma = -1.5 \pm 4.0$ mm für die MVCT-basierte Einstellung im Vergleich zu $\langle y \rangle \pm \sigma = 0,2 \pm 2,2$ mm für die markerbasierte Einstellung. In vertikaler Richtung beträgt folglich der systematische Fehler Σ_y bzw. zufällige Fehler σ_y bei der MVCT-basierten Einstellung 2,5 mm bzw. 2,8 mm und bei der goldmarkerbasierten Einstellung jeweils 1,0 mm bzw. 1,8 mm. Daraus ergeben sich Sicherheitssäume in vertikaler Richtung von 8,2 mm (MVCT-basiert) und 3,7 mm (markerbasiert). In lateraler Richtung sind die Unterschiede weniger ausgeprägt mit $\langle x \rangle \pm \sigma = -0,1 \pm 1,7$ mm (MVCT-basiert) versus $\langle x \rangle \pm \sigma = 0,3 \pm 1,2$ mm (markerbasiert). Der systematische Fehler Σ_x und zufällige Fehler σ_x beträgt entsprechend bei der MVCT-basierten Einstellung 0,6 mm bzw. 1,6 mm und bei der markerbasierten Einstellung 0,8 mm bzw. 0,9 mm. Daraus ergeben sich für beide Gruppen Sicherheitssäume in lateraler Richtung von 2,7 mm.

4.1.3 Dosimetrie

Als Referenzwert bei der Bestrahlungsplanung werden standardmäßig mindestens 95% der verschriebenen Dosis, in diesem Behandlungskonzept somit 79,8 Gy, in 95% des Zielvolumens ($D_{95\%}$) angestrebt. Im Vergleich ergibt sich für MVCT- und markerbasierte Einstellung eine $D_{95\%}$ von je 76,5 Gy und 78,4 Gy.

In Hinblick auf die Dosisbelastung in OAR ergeben sich im Vergleich zwischen MVCT- und markerbasierter Einstellung für die Harnblase eine $D_{50\%}$ von je 31,2 Gy bzw. 22,6 Gy und eine $D_{25\%}$ von je 54,0 Gy bzw. 48,4 Gy sowie für das Rektum eine $D_{50\%}$ von je 29,8 Gy bzw. 26,9 Gy und eine $D_{25\%}$ von je 39,7 Gy bzw. 41,0 Gy.

4.2 Publikation 2: Barelkowski et al.

4.2.1 Patientencharakteristika

Achtundachtzig konsekutive Patienten wurden eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 66 Monate (Spannweite 8–83 Monate). In der Kohorte waren Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko jeweils zu 11,4%, 50% und 38,6% vertreten. Nach Unterteilung der Patienten in ein günstiges und ungünstiges intermediäres Risiko betrug der prozentuelle Anteil an der Gesamtkohorte jeweils 15,9% und 34,1%.

4.2.2 Onkologisches Ergebnis

Es wurden jeweils 5-Jahres-FFBF-Raten von 100%, 97,7% und 90,7% für Patienten mit niedrigem, intermediären bzw. hohem Risiko ermittelt. Nach Stratifikation in Patienten mit günstigem und ungünstigem intermediärem Risiko ergaben sich 5-Jahres-FFBF-Raten von jeweils 100% und 96,7%. In Hinblick auf das bRFS wurden 5-Jahres-Raten von 100%, 92,8% und 70,4% für Patienten mit niedrigem, intermediärem bzw. hohem Risiko sowie für Patienten mit günstigem und ungünstigem intermediärem Risiko von jeweils 90,9% und 93,2% errechnet.

In Hinblick auf das 5-Jahres-dMFS ergaben sich jeweils Raten von 100%, 92,7% und 70,4% für Patienten mit niedrigem, intermediären bzw. hohem Risiko sowie jeweils von 90,9% und 93,2% für Patienten mit günstigem und ungünstigem intermediärem Risiko.

Die 5-Jahres-CSS-Rate betrug für Patienten mit niedrigem, intermediären bzw. hohem Risiko jeweils 100%, 97,4% und 89,8%, für Patienten mit günstigem und ungünstigem intermediärem Risiko jeweils 100% und 96,4%. Die Cox-Regressionsanalyse zeigte keine signifikanten Einflussfaktoren.

4.2.3 Nebenwirkungen

Akute urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 und 3 traten jeweils bei 39,8% bzw. 1,1%, akute gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 und 3 jeweils bei 12,5% und 0% der Patienten auf. Hinsichtlich urogenitaler Nebenwirkungen lag dies überwiegend in verstärkt auftretender Harnretention, Harnfrequenz und Harndrang, hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen in verstärkt auftretendem Durchfall, proktitischen Beschwerden und in geringerem Maße perianaler Hämorrhagie begründet. Die Raten der im gesamten Verlauf pro Patient jeweils höchsten verzeichneten späten urogenitalen

Nebenwirkungen Grad 2 und 3 betrug 19,3% und 4,5%. Die Raten der höchsten späten gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 2 und 3 betrug jeweils 4,5% und 1,1%. Das höchste Niveau von Nebenwirkungen bestand während der akuten Phase mit Ausnahme von Harn- und Stuhlinkontinenz, welche ihr höchstes Niveau während der späten Phase erreichten. Nebenwirkungen >Grad 3 wurden über die gesamte Beobachtungszeit nicht verzeichnet.

Der Durchschnitt der IPSS-Werte aller Patienten betrug vor Beginn der Therapie 10,0 (\pm 6,9) und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge 8,6 (\pm 6,5). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,142$). Legt man eine dichotomisierte Betrachtung der IPSS-QoL-Werte zu Grunde, bei der Patienten mit Werten von 0 – 2 als „zufrieden“ und solchen von 3 – 6 als „unzufrieden“ gewertet werden, so ergibt sich vor Beginn der Strahlentherapie eine Verteilung von 71,4% zufriedenen zu 28,5% unzufriedenen Patienten, bei der letzten Nachsorge von 77,1% zufriedenen zu 22,9% unzufriedenen Patienten.

4.3 Publikation 3: Beck et al.

4.3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 69 konsekutive Patienten eingeschlossen. Eine ART erfolgte bei 16, eine SRT bei 53 der Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 20 Monate (Spannweite 8–41 Monate). Präoperativ betrug das mediane PSA 10 ng/ml, vor der Strahlentherapie 0,21 ng/ml (Spannweite 0–2,05 ng/ml). Die Strahlentherapie wurde ab RP im Median nach 10 Monaten (Spannweite 1–155 Monate) durchgeführt. Die Definition des CTV S erfolgte bei 12 Patienten unter Zuhilfenahme von ergänzender bildgebender Diagnostik (68Ga-PSMA-PET, $n = 8$; Cholin-PET, $n = 2$; MRT, $n = 2$).

4.3.2 Onkologisches Ergebnis

Das 2-Jahres-bPFS über die gesamte Kohorte betrug 91,0%. Unter den sieben Patienten, welche eine biochemische Progression erlitten, konnte in fünf Fällen durch weiterführende bildgebende Diagnostik per Ganzkörperskelettszintigrafie oder 68Ga-PSMA-PET eine Progression mit einer iliakalen ($n = 3$), iliakalen und paraaortalen ($n = 1$) Lymphknotenmetastasierung bzw. Knochenmetastasen ($n = 1$) nachgewiesen werden. Die übrigen zwei Patienten mit biochemischer Progression lehnten weitere Diagnostik ab. Isolierte Lokalrezidive sind somit - soweit beurteilbar - nicht aufgetreten. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte als negativen Einflussfaktor auf das bPFS ein

postoperativ persistierendes PSA $\geq 0,5$ mg/ml ($p = 0,046$) sowie einen Trend bei präoperativem PSA >10 ng/ml ($p = 0,082$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte keine signifikanten Einflussfaktoren.

4.3.3 Nebenwirkungen

Akute urogenitale Nebenwirkungen Grad 2 traten bei 10,1%, akute gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 bei 5,8% der Patienten auf. In Hinblick auf urogenitale Nebenwirkungen ist dies überwiegend auf verstärkt auftretende Dysurie und veränderte Harnfrequenz, in Hinblick auf gastrointestinale Nebenwirkungen auf verstärkt auftretenden Durchfall zurückzuführen. Die Raten der im gesamten Verlauf pro Patient jeweils höchsten verzeichneten späten urogenitalen Nebenwirkungen Grad 2 beträgt 2,9%. Späte gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 2 wurden nicht verzeichnet. Nebenwirkungen $>$ Grad 2 traten über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht auf. Der Durchschnitt der IPSS- und ICIQ-Werte aller Patienten vor Beginn der Therapie betrug jeweils $7,7 (\pm 6,2)$ sowie $5,8 (\pm 4,7)$ und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge $7,5 (\pm 5,6)$ und $5,6 (\pm 4,2)$. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (jeweils $p = 1,0$ bzw. $p = 0,874$).

Nach Dichotomisierung der IPSS-QoL-Werte in „zufrieden“ (0–2) und „unzufrieden“ (3–6), ergab sich vor Beginn der Strahlentherapie eine Verteilung von 68,1% zufriedenen zu 26,1% unzufriedenen Patienten, bei der letzten Nachsorge von 71,0% zufriedenen zu 27,6% unzufriedenen Patienten. Hinsichtlich der mit Hilfe des EORTC-QLQ-PR25-Fragebogens erhobenen Daten zur Lebensqualität ergab sich in Hinblick auf urogenitale und gastrointestinale Symptomatik sowie sexuelle Aktivität und Sexualfunktion keine signifikante Veränderung.

5. Diskussion

Vergleiche zwischen unterschiedlichen Modalitäten der IGRT bei der primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms, insbesondere MVCT bzw. Conebeam-CT versus Marker, sind bereits von anderen Autoren unternommen worden und konnten in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Analyse von Wust et al. [1] eine Überlegenheit markerbasierter Verfahren hinsichtlich interfraktioneller Einstellungsfehler zeigen [40–43]. Untersuchungen der damit einhergehenden dosimetrischen Effekte sind allerdings soweit ausgeblieben. Wie unter 4.1.2 ausgeführt ergab sich im Vergleich zwischen MVCT- und markerbasierter Einstellung eine $D_{95\%}$ im CTV von 76,5 Gy bzw. 78,4 Gy. Der Unterschied zwischen beiden Verfahren beträgt somit <2 Gy, d.h. $\leq 3\%$ und liegt damit innerhalb der von der *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) [44] ermittelten Spannweite der Genauigkeit der Dosisapplikation der IMRT. Wir ermittelten für unsere Patientenkohorte, welche mit MVCT-basierter IGRT am Tomotherapie-System behandelt wurde, in allen Risikogruppen Raten von FFBF, bFRS, dMFS und CSS (siehe 4.2.2), welche mit den Ergebnissen anderer Studien zur dosisesskalierten primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms vergleichbar sind [45–49]. Es erlaubt sich vor diesem Hintergrund die klinische Relevanz der besseren Zielvolumenabdeckung im CTV, welche bei der markerbasierte IGRT errechnet wurde, in Frage zu stellen.

Die Dosisbelastung der Harnblase zeigte sich (siehe 4.1.2) bei der markerbasierten Einstellung im Vergleich zur MVCT-basierten Einstellung reduziert, bei beiden Patientengruppen allerdings weit unterhalb üblicher Grenzwerte. Auch mit alleiniger MVCT-basierter Einstellung konnten wir für unsere Patientenkohorte gute klinische Ergebnisse hinsichtlich früher und später urogenitaler Nebenwirkungen (4.2.3) demonstrieren, welche sich ebenfalls innerhalb der Spannweite zuvor publizierter Nebenwirkungsraten befinden [45,47–53]. Lediglich in Hinblick auf urogenitale Nebenwirkungen fallen die akuten Grad 2 und späten Grad 3 Raten vergleichsweise hoch aus, ohne dass sich dies im langfristigen Verlauf in einer von den Patienten wahrgenommen Verschlechterung der Symptomatik (IPSS) und Lebensqualität (IPSS-QoL) bemerkbar macht.

Die Untersuchungen von Wust et al. [1] zeigten in Hinblick auf die Dosisbelastung des Rektums im Vergleich zwischen der MVCT- und markerbasierten Einstellung keine relevanten Unterschiede und insgesamt ein ausgesprochen niedriges Niveau. Entsprechend konnten wir für unsere Patientenkohorte mit alleiniger MVCT-basierter

Einstellung sehr gute klinische Ergebnisse hinsichtlich früher und später gastrointestinaler Nebenwirkungen (4.2.3) vorweisen, welche ebenfalls innerhalb der Spannweite zuvor publizierter Nebenwirkungsraten [45,47–51] liegt.

In dorsaler Richtung ist für die MVCT-basierte Einstellung ein deutlich größerer Sicherheitsabstand errechnet worden (8,2 mm) als im Therapiekonzept vorgesehen (3 – 4 mm). Das sehr gute onkologische Ergebnis sowie die geringen dosimetrischen Unterschiede in der Abdeckung des Zielvolumens einerseits und die sehr guten Ergebnisse in Hinblick auf gastrointestinale Nebenwirkungen andererseits lassen die angewendeten dorsalen Sicherheitsabstände allerdings als gerechtfertigt erscheinen.

Eine Senkung der urogenitalen Nebenwirkungsrate durch eine markerbasierte Einstellung am Tomotherapie-System ist aufgrund der im Vergleich niedrigeren Dosisbelastung der Harnblase denkbar. Vor dem Hintergrund des auch ohne Marker sehr guten onkologischen Ergebnisses und langfristig günstigen Nebenwirkungsprofils, ist ein klinisch verhältnismäßiger Vorteil unter Berücksichtigung der mit einer Markerimplantation verbundenen Komplikationsrisiken und Kosten allerdings fraglich.

Nach RP erfolgte die Behandlung unserer Patientenkohorte ohne Marker, ebenfalls als MVCT-basierte IGRT am Tomotherapie-System. In der postoperativen Situation, sowohl ART wie SRT umfassend, konnte in Hinblick auf das onkologische Ergebnis mit einem 2-Jahres-bPFS von 91% ein vielversprechendes Ergebnis erzielt werden. Eine abschließende Wertung diesbezüglich kann allerdings erst nach längerer Nachbeobachtungszeit abgegeben werden. Bei fünf von sieben Patienten mit biochemischem Versagen war weitere Diagnostik möglich. Es konnte bei diesen Patienten ein erneutes Lokalrezidiv ausgeschlossen werden. Insgesamt suggeriert dies in Hinblick auf die lokale Kontrolle eine hohe Wirksamkeit des angewandten Zielvolumen- und Dosiskonzepts. Es zeigten sich in Hinblick auf akute und späte Nebenwirkungsraten im Vergleich zu früheren retrospektiven Studien zur dosisesskalierten ART und SRT des Prostatakarzinoms ausgesprochen gute Ergebnisse [22,27,54,55]. Dies gilt ebenfalls für den Verlauf der IPSS-Werte [27]. Auch im Vergleich zur prospektiven SAKK 09/10-Studie [56] zeigten sich niedrigere Raten an Nebenwirkungen, wenn auch nicht in dem Maße niedriger wie im Vergleich zu den vorgenannten retrospektiven Studien.

Neben einer Stratifizierung nach Dosis (64 Gy vs. 70 Gy) umfasst die SAKK 09/10-Studie zusätzlich eine Stratifizierung nach Bestrahlungstechnik: 3D-konformale Strahlentherapie (*3D-conformal radiation therapy*, 3DCRT) vs. die modernere Weiterentwicklung der IMRT. Interessanterweise zeigte sich zwischen den zwei Gruppen

kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der akuten urogenitalen Nebenwirkungsraten. Ghadjar et al. mutmaßen, dass die Ursache hierfür die bei beiden Techniken gleiche Dosisbelastung im Bereich der Urethra und der vesikourethralen Anastomose sein könnte, welche im Zielgebiet der ehemaligen Prostataloge liegen [56]. Die im Vergleich günstigeren Ergebnisse hinsichtlich der akuten urogenitalen Nebenwirkungen, welche von uns ermittelt wurden, ließen sich somit dadurch erklären, dass bei dem angewendeten Zielvolumen- und Dosiskonzept per SIB-Technik nur ein Subvolumen der Prostataloge und nicht wie in der SAKK 09/10-Studie die gesamte Prostataloge dosiseskaliert behandelt wurde.

Ein analoges Vorgehen, bei dem auf der Grundlage von 68Ga-PSMA-PET oder MRT nur Anteile der Prostata mit makroskopischem Tumor per SIB dosiseskaliert bestrahlt werden würden, ließe sich auch bei der primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms anwenden. Auf diese Weise könnte mutmaßlich bei Patienten, welche wie von uns dargestellt allein MVCT-basiert mit primärer helikaler Tomotherapie behandelt werden, die Dosisbelastung der Harnblase und somit die Rate urogenitaler Nebenwirkungen weiter reduziert und die therapeutische Ratio weiter optimiert werden.

Die ergänzende antihormonelle Therapie bei gleichzeitiger Dosiseskulation wird sowohl bei der primären wie auch bei der postoperativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms kontrovers diskutiert, da sie bei teils fraglichem therapeutischem Effekt mitunter deutliche Nebenwirkungen mit Einbußen in der Lebensqualität mit sich bringen kann [57]. Hinsichtlich der primären Behandlung konnten prospektive Studien nur bei Patienten mit hohem Risiko einen Vorteil durch die Kombination von antihormoneller Langzeittherapie und Dosiseskulation (bis 78 Gy) zeigen [58] bzw. sowohl bei intermediärem und hohem Risiko einen Vorteil durch die Kombination mit antihormoneller Kurzzeittherapie zeigen, allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede im onkologischen Ergebnis, wenn nach Dosis stratifiziert (70 Gy vs. 74 vs. 78 Gy) [59]. In der von Barekowski et al. [2] ausgewerteten Kohorte erhielten 84,1% der Patienten antihormonelle Therapie, somit auch die große Mehrheit der Patienten mit intermediärem Risiko. Im Rahmen einer großen prospektiven Studie mit alleiniger dosiseskaliert primärer Strahlentherapie von Patienten mit intermediärem Risiko konnten zuletzt sehr gute onkologische Ergebnisse demonstriert werden [49], so dass die antihormonelle Therapie auf die Gruppe von Patienten mit hohem und unter Umständen ungünstigem intermediärem Risiko beschränkt bleiben könnte.

Ähnlich stellt sich die Diskussion in Zusammenhang mit der postoperativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms dar. Auch hier konnten prospektive Studien einen Vorteil im onkologischen Ergebnis durch die Kombination von antihormoneller Kurzzeittherapie mit SRT bis 66 Gy [60] bzw. Langzeittherapie mit SRT bis 64,8 Gy [61] bei gleichzeitig ungünstigerem Nebenwirkungsprofil zeigen. Ob der Vorteil bei gleichzeitiger Dosisescalation bestehen bleibt, ist unklar. Die Dosisescalation eröffnet bezüglich einer zusätzlichen antihormonellen Therapie mutmaßlich einen größeren Spielraum für eine individualisierte Entscheidung unter Berücksichtigung von Lebenssituation und Risikofaktoren der Patienten.

Die retrospektive Auswertung, eine jeweils relativ geringe Fallzahlen sowie die kurze Nachbeobachtungszeit der postoperativ behandelten Patienten schränken grundsätzlich die Aussagekraft unserer Studien ein.

Abschließend lässt sich unter Berücksichtigung dieser Vorbehalte feststellen, dass die MVCT-basierte primäre und postoperative Strahlentherapie des Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System vielversprechende onkologische Behandlungsergebnisse bei gut tolerablem Nebenwirkungsprofil zeigt. Weitere Möglichkeiten der Optimierung des therapeutischen Index wurden aufgezeigt und sollten kurzfristig umgesetzt und untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Wust P, Joswig M, Graf R, Böhmer D, Beck M, Barelkowski T, Budach V, Ghadjar P. Dosimetric implications of inter- and intrafractional prostate positioning errors during tomotherapy : Comparison of gold marker-based registrations with native MVCT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep;193(9):700–6.
2. Barelkowski T, Wust P, Kaul D, Zschaek S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P, Beck M. Image-guided dose-escalated radiation therapy for localized prostate cancer with helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2020 Mar;196(3):229–42.
3. Beck M, Wust P, Barelkowski T, Kaul D, Thieme A-H, Wecker S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P. Risk adapted dose-intensified postoperative radiation therapy in prostate cancer patients using a simultaneous integrated boost technique applied with helical Tomotherapy. *Radiat Oncol.* 2017 Aug 10;12(1):125.
4. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 13;375(15):1415–24.
6. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Sep 14;294(10):1233–9.
7. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, van Leenders GJLH, Slot A, Dielwart MFH, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 15;72(4):980–8.
8. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Aug 1;74(5):1405–18.
9. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-Term Failure Patterns and Survival in a Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. Who Dies of Disease? *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 2011 Apr 1;79(5):1310–7.
10. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud J-M, Maingon P, Hannoun-Levi J-M, Malissard L, Simon J-M, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange J-L, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 15;80(4):1056–63.

11. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591–7.
12. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003 Feb;169(2):517–23.
13. Ward JF, Moul JW. Rising prostate-specific antigen after primary prostate cancer therapy. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Apr;2(4):174–82.
14. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2035–41.
15. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 Jun 18;299(23):2760–9.
16. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, Hinkelbein W, Haustermans K, Tombal B, Shariat S, Sun M, Karakiewicz PI, Montorsi F, Van Poppel H, Wiegel T. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):479–86.
17. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2329–35.
18. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar;181(3):956–62.
19. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2924–30.
20. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset J-F, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L, European Organisation for Research and Treatment of

- Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018–27.
21. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 1;71(1):23–7.
 22. Ost P, Lumen N, Goessaert A-S, Fonteyne V, De Troyer B, Jacobs F, De Meerleer G. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):842–9.
 23. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):837–44.
 24. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, Koontz BF, Hamstra DA, Feng FY, Liauw SL, Abramowitz MC, Pollack A, Anscher MS, Moghanaki D, Den RB, Stephans KL, Zietman AL, Lee WR, Kattan MW, Stephenson AJ. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 20;34(30):3648–54.
 25. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, Buskirk SJ. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 10;34(32):3864–71.
 26. Ghadjar P, Gwerder N, Manser P, Vock J, Madlung A, Mini R, Aebbersold DM. High-dose (80 Gy) intensity-modulated radiation therapy with daily image-guidance as primary treatment for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2010 Dec;186(12):687–92.
 27. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Scardino PT, Eastham JA, Zelefsky MJ. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1142–8.
 28. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, Carver B, Coleman J, Lovelock M, Hunt M. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):125–9.
 29. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, Bahary J-P, Morton GC, Parliament MB, Sandler HM. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Dec 1;87(5):932–8.

30. Frenzel T, Krüll A. The use of IMRT in Germany. *Strahlenther Onkol.* 2015 Nov;191(11):821–6.
31. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer.* 2016;122(13):2004–11.
32. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol.* 2008 Jan;18(1):58–66.
33. Ghadjar P, Gwerder N, Madlung A, Behrensmeier F, Thalmann GN, Mini R, Aebersold DM. Use of gold markers for setup in image-guided fractionated high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2009 Nov;185(11):731–5.
34. Fonteyne V, Ost P, Villeirs G, Oosterlinck W, Impens A, De Gersem W, De Wagter C, De Meerleer G. Improving positioning in high-dose radiotherapy for prostate cancer: safety and visibility of frequently used gold fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):46–52.
35. Gill S, Li J, Thomas J, Bressel M, Thursky K, Styles C, Tai KH, Duchesne GM, Foroudi F. Patient-reported complications from fiducial marker implantation for prostate image-guided radiotherapy. *Br J Radiol.* 2012 Jul;85(1015):1011–7.
36. Loh J, Baker K, Sridharan S, Greer P, Wratten C, Capp A, Gallagher S, Martin J. Infections after fiducial marker implantation for prostate radiotherapy: are we underestimating the risks? *Radiat Oncol.* 2015 Feb 13;10:38.
37. van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jan;14(1):52–64.
38. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2185–8.
39. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1095–101.
40. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, Bissonnette J-P, Gospodarowicz M, Warde P, Catton CN, Jaffray DA. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):942–53.
41. Mayyas E, Chetty IJ, Chetvertkov M, Wen N, Neicu T, Nurushev T, Ren L, Lu M, Stricker H, Pradhan D, Movsas B, Elshaikh MA. Evaluation of multiple image-based modalities for image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate carcinoma: a prospective study. *Med Phys.* 2013 Apr;40(4):041707.

42. Rudat V, Nour A, Hammoud M, Alaradi A, Mohammed A. Image-guided intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: Analysis of interfractional errors and acute toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2016 Feb;192(2):109–17.
43. Drozdz S, Schwedas M, Salz H, Foller S, Wendt TG. Prostate cancer treated with image-guided helical TomoTherapy® and image-guided LINAC-IMRT : Correlation between high-dose bladder volume, margin reduction, and genitourinary toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2016 Apr;192(4):223–31.
44. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)Contents. *J ICRU.* 2010 Apr 1;10(1):83.
45. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 1;71(2):330–7.
46. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):686–92.
47. Petrongari MG, Landoni V, Saracino B, Gomellini S, Arcangeli S, Iaccarino G, Pinnarò P, Arcangeli G, Strigari L. Dose escalation using ultra-high dose IMRT in intermediate risk prostate cancer without androgen deprivation therapy: preliminary results of toxicity and biochemical control. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013 Dec 13;32:103.
48. Dolezel M, Odrázka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J, Paluska P, Kohlova T, Vanasek J, Kovarik J. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015 Apr;191(4):338–46.
49. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary J-P, Lau H, Duclos M, Parliament M, Morton G, Hamstra D, Seider M, Lock MI, Patel M, Gay H, Vigneault E, Winter K, Sandler H. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 14;4(6):e180039.
50. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, De Neve W, De Wagter C, Lumen N, De Meerleer G. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Nov 1;72(3):799–807.
51. Eade TN, Guo L, Forde E, Vaux K, Vass J, Hunt P, Kneebone A. Image-guided dose-escalated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: treating to doses beyond 78 Gy. *BJU Int.* 2012 Jun;109(11):1655–60.
52. Ghadjjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munck af Rosenschöld P, Kollmeier M, Yorke E, Hunt M, Deasy JO, Zelefsky MJ. Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for

- localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):931–8.
53. Byrne K, Hruby G, Kneebone A, Whalley D, Guo L, McCloud P, Eade T. Late Genitourinary Toxicity Outcomes in 300 Prostate Cancer Patients Treated With Dose-escalated Image-guided Intensity-modulated Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 Sep;29(9):617–25.
 54. Cozzarini C, Fiorino C, Da Pozzo LF, Alongi F, Berardi G, Bolognesi A, Briganti A, Broggi S, Deli A, Guazzoni G, Perna L, Pasetti M, Salvadori G, Montorsi F, Rigatti P, Di Muzio N. Clinical factors predicting late severe urinary toxicity after postoperative radiotherapy for prostate carcinoma: a single-institute analysis of 742 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):191–9.
 55. Zilli T, Jorcano S, Peguret N, Caparrotti F, Hidalgo A, Khan HG, Veas H, Weber DC, Miralbell R. Dose-adapted salvage radiotherapy after radical prostatectomy based on an erMRI target definition model: toxicity analysis. *Acta Oncol.* 2014 Jan;53(1):96–102.
 56. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, Guckenberger M, Hildebrandt G, Müller A-C, Plasswilm L, Papachristofilou A, Stalder L, Biaggi-Rudolf C, Sumila M, Kranzbühler H, Najafi Y, Ost P, Azinwi NC, Reuter C, Bodis S, Kaouthar K, Wust P, Thalmann GN, Aebersold DM. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4158–66.
 57. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D’Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):825–36.
 58. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, Macias V, Pedro Olive A, Casas F, Boladeras A, de Vidales CM, Vazquez de la Torre ML, Villà S, Perez de la Haza A, Calvo FA. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):320–7.
 59. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PMP, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Armstrong J, Bosset J-F, Herrera FG, Pieters B, Slot A, Bahl A, Ben-Yosef R, Boehmer D, Scrase C, Renard L, Shash E, Coens C, van den Bergh ACM, Collette L. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol.* 2016 20;34(15):1748–56.
 60. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, Supiot S, Bosset M, Lagrange J-L, Beckendorf V, Lesaunier F, Dubray B, Wagner J-P, N’Guyen TD, Suchaud J-P, Créhange G, Barbier N, Habibian M, Ferlay C, Fournier P, Ruffion A, Dussart S. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):747–56.

61. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary J-P, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CAF, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM, NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 02;376(5):417–28.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tomasz Barelkowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bildgeführte, dosiseskalierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mittels helikaler Tomotherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; (21–25)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Tomasz Barelkowski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Wust P, Joswig M, Graf R, Böhmer D, Beck M, Barelkowski T, Budach V, Ghadjar P. Dosimetric implications of inter- and intrafractional prostate positioning errors during tomotherapy : Comparison of gold marker-based registrations with native MVCT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep;193(9):700–6.

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Entwicklung der Hypothese und des Studiendesigns als Teil der Untersuchung des Themenkomplexes der bildgeführten dosisesskalierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System im Rahmen der Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité unter Leitung von Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Prof. Dr. med. Peter Wust. Korrektur des ersten Manuskripts sowie aller folgenden Revisionen während des Reviewprozesses.

Publikation 2: Barelkowski T, Wust P, Kaul D, Zschaeck S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P, Beck M. Image-guided dose-escalated radiation therapy for localized prostate cancer with helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2020 Mar;196(3):229–42.

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Entwicklung der Hypothese und des Studiendesigns als Teil der Untersuchung des Themenkomplexes der bildgeführten dosisesskalierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System im Rahmen der Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité unter Leitung von Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Prof. Dr. med. Peter Wust. Erhebung der Daten mittels Aktenstudium, Nachsorgeuntersuchungen, Versand und Auswertung von Fragebögen, Rücksprachen mit mitbehandelnden Ärzten und Anfragen bei Behörden. Aufbereitung der Daten in Excel und SPSS. Statistische Analyse der Daten in Excel und SPSS mit Unterstützung durch den Doktorvater Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Koautor Dr. med. Marcus Beck. Ausführliches Literaturstudium. Bewertung der Ergebnisse im Kontext der Literatur. Selbstständige Anfertigung des gesamten Manuskripts einschließlich aller Tabellen. Die Abbildungen wurden mit Unterstützung von Dr. med. Marcus Beck angefertigt. Einreichung im

Journal nach Korrekturen durch die Koautoren. Selbstständige zweifache Überarbeitung des Manuskripts während des Reviewprozesses mit Unterstützung durch die Koautoren.

Publikation 3: Beck M, Wust P, Barelkowski T, Kaul D, Thieme A-H, Wecker S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P. Risk adapted dose-intensified postoperative radiation therapy in prostate cancer patients using a simultaneous integrated boost technique applied with helical Tomotherapy. Radiat Oncol. 2017 Aug 10;12(1):125.

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an der Entwicklung der Hypothese und des Studiendesigns als Teil der Untersuchung des Themenkomplexes der bildgeführten dosisesskalierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms am Tomotherapie-System im Rahmen der Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité unter Leitung von Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar und Prof. Dr. med. Peter Wust. Unterstützung des Erstautors Dr. med. Marcus Beck bei der Erhebung und Aufbereitung der Daten (Word und Excel). Korrektur des ersten Manuskripts sowie aller folgender Revisionen während des Reviewprozesses.

Datum

Unterschrift

9. Publikationen

9.1 Publikation 1: Wust et al.

Wust P, Joswig M, Graf R, Böhmer D, Beck M, Barelkowski T, Budach V, Ghadjar P. Dosimetric implications of inter- and intrafractional prostate positioning errors during tomotherapy : Comparison of gold marker-based registrations with native MVCT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep;193(9):700–6.

<https://doi.org/10.1007/s00066-017-1141-x>

9.2 Publikation 2: Barelkowski et al.

Barelkowski T, Wust P, Kaul D, Zschaecck S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P, Beck M. Image-guided dose-escalated radiation therapy for localized prostate cancer with helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2020 Mar;196(3):229–42.

<https://doi.org/10.1007/s00066-019-01562-2>

9.3 Publikation 3: Beck et al.

Beck M, Wust P, Barelkowski T, Kaul D, Thieme A-H, Wecker S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P. Risk adapted dose-intensified postoperative radiation therapy in prostate cancer patients using a simultaneous integrated boost technique applied with helical Tomotherapy. *Radiat Oncol.* 2017 Aug 10;12(1):125.

<https://doi.org/10.1186/s13014-017-0862-4>

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren als Erstautor

1. **Barelkowski T**, Wust P, Kaul D, Zschaeck S, Wlodarczyk W, Budach V, et al. Image-guided dose-escalated radiation therapy for localized prostate cancer with helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2020 Mar;196(3):229–42.

Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren als Koautor

2. Badakhshi H, **Barelkowski T**, Wust P, Budach V, Boehmer D, Graf R. Intrafraction variations in linac-based image-guided radiosurgery of intracranial lesions. *Cancer Radiother.* 2013 Nov;17(7):664–7.
3. Wust P, Joswig M, Graf R, Böhmer D, Beck M, **Barelkowski T**, Budach V, Ghadjar P. Dosimetric implications of inter- and intrafractional prostate positioning errors during tomotherapy : Comparison of gold marker-based registrations with native MVCT. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep;193(9):700–6.
4. Beck M, Wust P, **Barelkowski T**, Kaul D, Thieme AH, Wecker S, Wlodarczyk W, Budach V, Ghadjar P. Risk adapted dose-intensified postoperative radiation therapy in prostate cancer patients using a simultaneous integrated boost technique applied with helical Tomotherapy. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):125. (IF 2016: 2,568)

12. Danksagung

Meine Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.