

# Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren

## Indikation, Technik und Langzeitergebnisse

L. Keilholz<sup>1</sup>, M. H. Seegenschmiedt<sup>1,2</sup>, A. D. Born<sup>1</sup>, R. Sauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Strahlentherapeutische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, <sup>2</sup>Klinik für Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen

**Hintergrund:** Um die Progredienz der Dupuytren'schen Kontraktur zu verhindern, wurden Patienten an unserer Klinik im Frühstadium der Erkrankung bestrahlt. Die kurz- und langfristigen Ergebnisse sowie akute und chronische Nebenwirkungen der Radiotherapie werden vorgestellt.

**Patienten und Methode:** Von 1982 bis 1993 wurden 96 Patienten (142 Hände) mit Orthovolt-Radiotherapie bestrahlt. Dazu wurden zwei Kurse zu je  $5 \times 3$  Gy täglich fraktioniert im Abstand von sechs Wochen verabreicht (insgesamt 30 Gy). Das klinische Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur wurde nach Tubiana et al. [38] bestimmt. Die initiale Beurteilung erfolgte drei Monate nach Radiotherapie; das langfristige Ergebnis wurde zwischen Februar und April 1994 ermittelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug damit  $6 \pm 2$  (1 bis 12) Jahre. 57 Patienten mit einem minimalen Follow-up von fünf (Median 7,5; 5 bis 12) Jahren wurden in bezug auf langfristige Resultate (Stabilisierung, Progression) gesondert ausgewertet. Die akute und chronische Toxizität der Radiotherapie wurde gemäß der RTOG/EORTC-Kriterien bestimmt.

**Ergebnisse:** Bezogen auf das Stadium, waren 130 (92%) Hände drei Monate nach Radiotherapie stabil, zehn (7%) verbesserten und zwei Hände (1%) verschlechterten sich. Eine objektivierbare Reduktion von Knoten und Strängen wurde bei 107 (75%) Fällen erzielt. Zusätzlich bemerkten 84 (87%) Patienten einen Rückgang der Symptomatik. Zum aktuellen Follow-up waren 16 von 142 (11%) Fällen progredient im Stadium. In der Gruppe mit einem Follow-up von  $\geq 5$  Jahren ( $n = 57$ ) waren 44 (77%) Fälle stabil und 13 (23%) progredient, achtmal innerhalb und fünfmal außerhalb des Radiotherapie-Feldes. Einige „Versager“ hätten vermieden werden können, wenn ein größerer Sicherheitssaum bei der Radiotherapie berücksichtigt worden wäre; einige Versager wurden jedoch noch ein weiteres Mal erfolgreich bestrahlt oder operiert.

**Schlussfolgerung:** Die Radiotherapie verhindert wirksam eine Progression im Frühstadium des Morbus Dupuytren. Damit können andernfalls notwendige chirurgische Eingriffe in den fortgeschrittenen Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur vermieden werden. Im Falle einer Progression ist eine Operation immer noch möglich.

### Radiotherapy in Early Stage Dupuytren's Contracture

**Aim:** Radiotherapy was applied in our clinic to prevent the disease progression in early stage Dupuytren's contracture. Initial response, long-term outcome, acute and late toxicity of the treatment were evaluated in a retrospective analysis.

**Patients and Method:** Between 1982 and 1993, 96 patients (142 hands) received orthovoltage radiotherapy, which consisted of 2 radiotherapy courses with daily fractionation of  $5 \times 3$  Gy (total dose: 30 Gy) separated by a 6 weeks interval. The Dupuytren's contracture was staged according to the classification of Tubiana et al. [38]. The initial evaluation was performed 3 months after completion of radiotherapy, while long-term outcome was analysed at last follow-up between February and April 1994. The mean follow-up was  $6 \pm 2$  (range 1 to 12) years. Fifty-seven patients with a follow-up of  $\geq 5$  (median 7,5; mean 9,5 to 12) years were separately evaluated for long-term outcome, i. e. prevention of disease progression. Acute and late treatment toxicity was assessed using the RTOG/EORTC criteria.

**Results:** According to stage, 130 (92%) cases remained stable at 3 months follow-up, 10 (7%) improved and 2 (1%) progressed. An objective reduction of symptomatic cords and nodules was achieved in 107 (75%) cases at

3 months follow-up. Moreover, 87% of the patients reported a subjective relief of symptoms. In long-term follow-up, only 16 of 142 (11%) cases had progressed according to stage. In the group with a minimum follow-up of 5 years (n = 57), 44 (77%) patients experienced no progression, while 13 (23%) progressed inside (8 cases) or outside (5 cases) of the radiotherapy field. Many "failures" could have been avoided with appropriate choice of larger safety margins included in the treated portals, however, most failures were successfully managed by a second radiotherapy or hand surgery.

**Conclusion:** Radiotherapy prevents disease progression for early stage Dupuytren's contracture. Thus, an otherwise necessary surgical procedure in advanced stages of Dupuytren's contracture can be avoided. Moreover, in case of disease progression despite radiotherapy a second radiotherapy or salvage operation is still feasible.

**D**ie Dupuytren'sche Kontraktur (Morbus Dupuytren) ist eine spontane Erkrankung des Bindegewebes mit Befall der Palmaraponeurose einer oder beider Hände. Sie geht mit einer allmählich fortschreitenden bindegewebigen Induration der Hohlhand einher, die langfristig zur Beugekontraktur der Finger und zu schweren funktionellen Einschränkungen führen kann. Im Frühstadium finden sich subkutane Knoten mit Fixation der darüberliegenden Haut. Später treten derbe Stränge auf, die in die Tiefe bis zum Periost der Finger reichen können [13, 26, 28, 34]. Die Progression der Krankheit ist durch die Retraktion der Palmarfaszie und die Entwicklung von Beugekontrakturen im Fingergrundgelenk (MP) und Fingermittelgelenk (PIP) charakterisiert, wobei vorwiegend das Einzugsgebiet des Nervus ulnaris im Bereich des vierten und fünften Strahls betroffen ist. Das Ausmaß des eingetretenen Funktionsverlustes (Streckdefizit bzw. Beugekontraktur) bildet die Grundlage für die klinische Stadieneinteilung [21, 28].

Die Dupuytren'sche Kontraktur wurde erstmals von Felix Platter (1614) und Sir Astley Cooper (1824) beschrieben, benannt wird sie aber nach dem französischen Anatom Baron Guillaume Dupuytren, der sich eingehend mit der Krankheit beschäftigt und darüber 1831 eine berühmte Vorlesung gehalten hat [7, 8]. Heutzutage liegen einige wichtige Übersichtsarbeiten zum Dupuytren'schen Kontraktur vor [27, 30].

Die epidemiologischen Daten zur Dupuytren'schen Kontraktur sind nicht ganz schlüssig. In westlichen Staaten liegt die Prävalenz bei 1 bis 3% [39, 40], doch schwankt sie stark in Abhängigkeit von geographischen und rassischen Faktoren. Die weiße Rasse ist am häufigsten betroffen [4, 9]. Die höchste Prävalenz von 17% erreichen selektionierte irische [32] und französische Bevölkerungsgruppen [5]. Unter den 80 Millionen Einwohnern im wiedervereinten Deutsch-

land werden 1,3 bis 1,9 Millionen Erkrankte geschätzt. Die Dupuytren'sche Kontraktur entwickelt sich bevorzugt in der mittleren Altersgruppe und bei Männern über 40 Jahren. Die Relation von Mann zu Frau beträgt 3 : 1 [44]. Eine positive Familienanamnese ist bei Frauen eher üblich als bei Männern [9, 22, 27]. Ein Zusammenhang mit der Händigkeit besteht nicht [19], doch haben zwei Drittel der Patienten einen beidseitigen Befall [26]. Erhöht ist die Erkrankungsrate familiär, bei Alkoholikern, Diabetikern und Epileptikern [2], jedoch ist die Ätiologie und Pathogenese der Dupuytren'schen Kontraktur unzureichend geklärt.

Histopathologisch unterscheidet Luck [25] drei Krankheitsstadien: In der Proliferationsphase finden sich vermehrt Fibroblasten und in der Involutionsphase eine Anhäufung von Myofibroblasten im fibrinösen Gewebe der Faserbündel, was für die Entwicklung der Kontraktur bedeutsam ist; in der Residualphase werden dagegen vorwiegend Kollagenfasern in der Aponeurose und benachbarten Strukturen nachgewiesen [29, 36]. Im Gegensatz zum histopathologischen Bild bei Desmoiden spielt die Muskelinvasion bei der Dupuytren'schen Kontraktur keine Rolle [1].

Die Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur wird kontrovers diskutiert, da sich die Erkrankung sehr unterschiedlich entwickeln kann: Meist kommt es zu einer langsamen Progression, aber auch eine Stabilisation bzw. spontane Regression der Dupuytren'schen Kontraktur ist möglich. Ohne Therapie wurde eine Progressionsrate von über 50% der Frühstadien nach mehr als sechs Jahren beobachtet [28]. Somit muß sich jede Therapie am Langzeitergebnis messen lassen. Im Frühstadium der Dupuytren'schen Kontraktur ist zur Zeit keine Therapie etabliert, also weder operative noch nichtoperative Verfahren. Medikamente ein-

schließlich Steroide, Allopurinol, NSAR-Medikamente, Enzyme, Vitamin E und sogenannte „Weichmacher“ zeigen keinen langfristigen Effekt auf die Progression der Krankheit [9, 31]. Nur die Chirurgie gilt als ein effektives Verfahren, beschränkt jedoch auf fortgeschrittene Stadien, bzw. dann, wenn sich funktionell störende Beugekontrakturen bzw. Streckdefizite entwickelt haben. Viele Patienten bleiben so im Ungewissen über ihr individuelles Progressionsrisiko bzw. ohne eine prophylaktische Option, die eventuell drohende Progression zu verhindern.

Die Operationsmethode der Wahl ist eine begrenzte Fasziektomie, und nur in fortgeschrittenen Stadien ist eine totale Fasziektomie notwendig [12]. Chirurgische Verfahren sind allerdings auch in erfahrener Hand mit einer Komplikationsrate von 15 bis 20% belastet [9, 12, 24, 27]. Außerdem wird postoperativ immer noch eine Progressionsrate von 30 bis 50% beobachtet, entweder infolge einer inkompletten Resektion des erkrankten Bindegewebes oder aufgrund von chirurgisch induzierten Narben [19, 20]. Die unaufhaltsame Progression der Dupuytrenschen Kontraktur im fortgeschrittenen Stadium ist ein weiteres Manko der „Wait and see“-Politik. Insgesamt besteht also eine gute Rationale, auch neue Methoden zur Verhinderung der Progression der Erkrankung im Frühstadium einzusetzen.

Zu den möglicherweise effektiven Therapieverfahren ist auch die Radiotherapie zu rechnen. Ihre präventive Wirkung läßt sich dadurch begründen, daß proliferierende Fibroblasten ein gutes radiosensitives Target darstellen. Während eine Arbeit [43] die Radiotherapie der Dupuytrenschen Kontraktur nicht befürwortet, berichtet eine andere Referenz [6] und mehrere historische Studien [3, 11, 22, 26, 41, 42] über günstige Ergebnisse bei der Anwendung der Radiotherapie. Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv eine Serie von konsekutiv behandelten Patienten, die zur Vermeidung einer Progression der Dupuytrenschen Kontraktur prophylaktisch im Frühstadium mit Orthovolt-Radiotherapie bestrahlt worden sind.

### **Patienten und Methodik**

Von 1982 bis 1993 wurden 153 Patienten mit klinisch manifester Dupuytrenscher Kontraktur bestrahlt. Davon erhielten 96 (63%) die vorbeschriebene Radiotherapiedosis, wiesen eine lange Nachbeobachtung (Follow-up) auf und unterzogen sich einer aktuellen Nachuntersuchung. Von den nicht erfaßten 57 Pati-

enten waren sieben verstorben, 13 in der Nachbeobachtung verloren, und 37 ausgeschlossen wegen Abweichungen vom Radiotherapieprotokoll. Die übrigen wurden von Februar bis April 1994 nachuntersucht.

Die Dupuytrensche Kontraktur war bei 32 (33%) Patienten an der rechten und bei 18 (19%) an der linken Hand lokalisiert. Da auch beide Hände bei 46 (48%) Patienten befallen waren, konnten insgesamt 142 Hände analysiert werden. Das Durchschnittsalter der 66 Männer und 30 Frauen betrug  $54 \pm 14$  Jahre. Eine positive Familienanamnese bestand bei 22 (33%) Männern und elf (37%) Frauen. Aus den Unterlagen ging bei zwei Patienten eine manifeste Epilepsie, elfmal ein Diabetes mellitus und 17mal ein Alkoholabusus hervor. 82 (58%) Patienten hatten brennende oder juckende Dysästhesien oder Druck- bzw. Spannungsgefühl im Bereich der Hohlhand. Die mittlere Symptombdauer vor Radiotherapiebeginn betrug  $8 \pm 4$  (Median 9, Spannweite 1 bis 30) Jahre.

*Auswertung:* Das Stadium der Erkrankung, die Größe und Konsistenz der palpablen Knoten und Stränge und subjektiven Symptome (Patientenangaben) wurden vor Radiotherapie sowie initial (drei Monate Follow-up) und langfristig (aktueller Follow-up) nach Radiotherapie bewertet. Akute und chronische Nebenwirkungen an Haut und Unterhautfettgewebe wurden nach den RTOG/EORTC-Kriterien bewertet. Funktionelle Veränderungen, Streckdefizit bzw. Beugekontraktur der Finger wurden klinisch bzw. mit einem Winkelmesser bestimmt. Die Größe der Knoten und Stränge wurde direkt mit dem Lineal vermessen und ihre Konsistenz von zwei Untersuchern (L. K., M. H. S.) palpiert und bewertet. Die Langzeitergebnisse wurden für alle Fälle (Gruppe A, n = 142) mit einem mittleren Follow-up von  $6 \pm 2$  (1 bis 12) Jahren und für eine Teilgruppe (Gruppe B, n = 57) mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von fünf (Mittelwert  $7,5 \pm 2,5$ ) Jahren ausgewertet.

*Klinische Endpunkte:* Bei der Nachbeobachtung wurden folgende Aspekte der Erkrankung unterschieden und im Verlauf beurteilt:

1. Das *Stadium der Erkrankung* wurde nach Tubiana et al. [38] klassifiziert. Diese Klassifikation bewertet unter anderem den Grad von Beugekontraktur bzw. Streckdefizit der betroffenen MP- und PIP-Fingerge-lenke:

- Grad 0: keine (sichtbaren) Veränderungen,
- Grad N: Knoten ohne Beugekontraktur,
- Grad I: Beugekontraktur 1 bis 45°,
- Grad II: Beugekontraktur 46 bis 90°,
- Grad III: Beugekontraktur 91 bis 135°,
- Grad IV: Beugekontraktur >135° jeweils mit Nachweis von Knoten.

Da das Stadium I einen sehr großen Bereich des funktionellen Defizits beschreibt und damit keine gute Differenzierung zwischen frühen und späten Veränderungen ermöglicht, wurde eine weitere Kategorie N/I eingeführt, die erlaubt, auch frühe Veränderungen mit einer Beugekontraktur von nur 1 bis 5° zu erfassen. Die stadienbezogene Verteilung aller 142 Fälle in dieser Studie vor Radiotherapiebeginn gemäß der modifizierten Klassifikation ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

2. Die Ausdehnung und Konsistenz tastbarer Knoten/Stränge wurde unabhängig von mindestens zwei Untersuchern (L. K., M. H. S.) beurteilt. Die individuellen Befunde wurden auf der Hautoberfläche mit Filzstiften markiert und auf einer Fotokopie im Maßstab 1 : 1 dokumentiert [17]. Die tastbaren Verhärtungen wurden in fünf verschiedene Grade eingeteilt:

- P = Progression der Beugekontraktur und/oder Vergrößerung der betroffenen Areale in der Hohlhand;
- O = keine Änderung der Beugekontraktur und betroffenen Fläche der Hohlhand;

- R = Regression der Knoten und Stränge in drei Kategorien:
  - gering (+) = Reduktion von Knoten/Strängen um 25 bis 50% mit geringer Erweichung,
  - gut (++) = Reduktion von Knoten/Strängen um 51 bis 75% mit deutlicher Erweichung,
  - ausgezeichnet = Reduktion der Knoten/Stranggröße um >75%,
  - (+++) das heißt nahezu vollständiges Verschwinden der Befunde.

Patienten, die im Verlauf operiert werden mußten, wurden als „progredient“ gewertet.

3. Alle subjektiven Beschwerden und Symptome der Patienten wurden dokumentiert. Die spezielle Verteilung der Symptome, das Ausmaß der tastbaren Knoten und Stränge sowie die meßbare Beugekontraktur vor Radiotherapiebeginn sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

**Radiotherapie:** Die Radiotherapie orientierte sich am objektiven Befund der jeweils betroffenen Hand und berücksichtigte das individuelle Ausmaß und die Ausdehnung der Dupuytrenschen Kontraktur. Die Radiotherapie erfolgte mit einem Orthovolt-Gerät (Stabilipan, Siemens Erlangen) mit 120-kV-Photonen/20 mAs/2 mm Aluminiumfilter. Verwendet wurden ein 6 × 8-cm-Tubus und ein Fokus-Haut-Abstand von 40 cm. Nicht betroffene Areale der Hohlhand wurden individuell mit 3 mm dickem Bleigummi abgeschirmt. Als Leitlinie für die Wahl des Radiotherapiefeldes galt, daß alle betroffenen Areale mit einem minimalen distalen

Stadium*	Gesamtgruppe (n = 142)		Teilgruppe Follow-up > 5 Jahre (n = 57)	
	n	(%)	n	(%)
Stadium N Knoten ohne Beugekontraktur	82	(58)	28	(49)
Stadium N/I Knoten mit Beugekontraktur 1 bis 5°	17	(12)	10	(18)
Stadium I Knoten mit Beugekontraktur 6 bis 45°	30	(21)	17	(30)
Stadium II Knoten mit Beugekontraktur 46 bis 90°	12	(8)	1	(2)
Stadium III Knoten mit Beugekontraktur >90°	1	(1)	1	(2)

Tabelle 1. Stadienverteilung der Dupuytrenschen Kontraktur und Patientenmerkmale vor der Radiotherapie.

\*Modifizierte Klassifikation nach Tubiana et al. [38]. Die Verteilung der Stadien zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant.

Table 1. Distribution of stage disease and patients characteristics prior to radiotherapy.

Stadium*	Gesamtgruppe (n = 142)		Teilgruppe Follow-up > 5 Jahre (n = 57)	
	n	(%)	n	(%)
Brennen, Jucken, Druck- oder Spannungsgefühl	82	(58)	28	(49)
Unverschieblichkeit bzw. verstärkte Hautfixation	32	(23)	17	(29)
Palpable Knoten	119	(84)	44	(78)
Palpable Stränge	106	(75)	39	(68)
Objektiv meßbare Beugekontraktur (≥1°)	60	(42)	29	(51)

Tabelle 2. Verteilung von Symptomen, Knoten- und Strangbildung vor der Radiotherapie.

Table 2. Patients' symptoms and distribution of palpable nodules/cords.

\*Mehrfachangaben bei den verschiedenen Krankheitszeichen pro Fall sind möglich. Die Verteilung der Symptome zwischen den beiden Patientengruppen waren nicht signifikant.

und proximalen Abstand von 1 cm um die palpablen Knoten und Stränge bestrahlt wurden. Die Radiotherapie erfolgte in zwei Kursen zu je 5 × 3 Gy Einzeldosis (Gesamtdosis 30 Gy). Der Abstand zwischen den Radiotherapiekursen betrug sechs Wochen. Als Referenzdosis wurde die Dosis an der Hautoberfläche berechnet. Routinemäßig wurden alle empfohlenen Strahlenschutzmaßnahmen (Strahlrichtung, Patientenpositionierung, Bleischürze usw.) berücksichtigt.

**Ergebnisse**

*Initiales Ansprechen:* Drei Monate nach Radiotherapie wurde die initiale Ansprechrage bestimmt:

1. 130 (92%) betroffene Hände zeigten keine Progression im Stadium. Zwei Fälle änderten ihr Stadium, zehn (7%) verbesserten sich und zwei (1%) verschlechterten sich im funktionellen Status. Die Verbesserung betraf zwei von 82 (2%) im Stadium N, fünf von 17 (29%) im Stadium N/I und drei von 30 (10%) im Stadium I. Im Stadium II/III zeigten sich keine Verbesserungen. Ansonsten wurden zwei Progressionen von Stadium I nach II beobachtet.

2. Hinsichtlich der Größe und Konsistenz von palpablen Knoten und Strängen blieben 33 (23%) Hände unverändert, 107 (75%) verkleinerten sich und hatten eine weichere Konsistenz: 65 von 82 (79%) im Stadium N; 15 von 17 (88%) im Stadium N/I; 22 von 30 (73%) im Stadium I und fünf von 13 (38%) im Stadium II oder III. Das Ausmaß der Verbesserung war nur für Stadium II/III signifikant (p < 0,05). Die zwei Fälle mit Progression zeigten zusätzlich eine Zunahme der Konsistenz von Knoten und Strängen nach sechs bzw. neun Monaten. Weitere Details sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

3. Bezogen auf subjektive Beschwerden/Symptome blieben 25 (18%) Fälle unverändert; 64 (45%) zeigten eine gering und 41 (29%) eine deutlich reduzierte Symptomatik; sechs (4%) Fälle zeigten keine Symptome mehr. Bei sechs Fällen verschlechterte sich die Symptomatik, davon zwei parallel zur Progression im Stadium und vier trotz Stabilisation des Ausgangsbefundes.

*Langzeitergebnisse:* Zum aktuellen Follow-up wurden die Langzeitergebnisse beurteilt. Für die Gesamtgrup-

Stadium der Erkrankung*	Stabiler Befund O	Regression von Größe und Konsistenz			Progression des Befundes P
		R+	R++	R+++	
Stadium N (n = 82)	17	35	23	7	-
Stadium N/I (n = 17)	2	6	7	2	-
Stadium I (n = 30)	6	6	10	6	2
Stadium II/III (n = 13)	8	5	-	-	-
Gesamt	33 (23%)	52 (37%)	40 (28%)	15 (11%)	2 (1%)

Tabelle 3. Änderung von tastbaren Knoten und Strängen nach drei Monaten Follow-up.

Table 3. Change of nodules/cords at 3 months FU.

\*Modifiziertes Klassifikationssystem nach Tubiana et al. [38].

pe, die Gruppe A (n = 142 Hände), ergab sich dabei folgendes Bild:

4. Im langfristigen Follow-up wurde kein weiteres „Downstaging“ beobachtet, das heißt, ein einmal eingetretenes Stadium der Dupuytrenschen Kontraktur war nicht mehr rückläufig. Neben zwei initial progredienten Fällen traten im weiteren Verlauf sieben (5%) Progressionen innerhalb und sieben (5%) außerhalb des Radiotherapiefeldes auf. Davon wurden sechs Fälle ohne Komplikationen handchirurgisch versorgt bzw. erneut in nichtbehandelten Arealen bestrahlt. Insgesamt blieben damit 133 (94%) Fälle im bestrahlten Areal stabil oder zeigten Verbesserungen. Da sieben (5%) Progressionen außerhalb des Radiotherapiefeldes auftraten, betraf die Progression insgesamt 16 von 142 (11%) Fälle.

5. Bezogen auf Größe und Konsistenz der palpablen Knoten und Stränge, zeigten sich im Follow-up nur geringe Änderungen. 24 (17%) Hände blieben stabil, 102 (72%) verbesserten sich, das heißt zeigten kleinere oder weichere Knoten und Stränge, während 16 (11%) progredient waren. Davon waren neun (6%) Fälle innerhalb und sieben (5%) außerhalb des Radiotherapiefeldes lokalisiert.

6. Subjektive Beschwerden und Symptome waren im Langzeitverlauf nur noch gering ausgeprägt, so daß 83 der 96 (87%) Patienten mit dem Langzeitergebnis sehr zufrieden waren.

7. In Gruppe B (n = 57) mit einem Follow-up von  $\geq 5$  Jahren wurde eine Progression, bezogen auf das Stadium bei 13 (23%) Händen, beobachtet; 44 (77%) blieben stabil oder verbesserten sich; acht (14%) waren innerhalb und fünf (9%) außerhalb des Radiotherapiefeldes progredient. Bezogen auf Größe und Konsistenz von Knoten und Strängen, blieben acht (14%) Fälle stabil, 41 (72%) verbesserten sich, und acht (14%) zeigten eine Progression im Radiotherapiefeld. Insgesamt war also die Progressionsrate nach einem medianen Follow-up von fünf Jahren niedrig. Zwei Gründe waren für Fehler verantwortlich: Fünf Progressionen traten am Rand des Radiotherapiefeldes auf, eventuell aufgrund einer Unterschätzung der Ausdehnung der Dupuytrenschen Kontraktur oder einer Unterdosierung am Feldrand. Die Progressionen außerhalb des Radiotherapie-Feldes bereiteten aber insofern keine Probleme, als sie erneut bestrahlt oder chirurgisch ohne Komplikationen behandelt werden konnten.

*Therapienebenwirkungen:* 61 (43%) Hände entwickelten eine geringe Strahlenreaktion der Haut (Grad I) mit geringem Erythem und trockener Desquamation. Während der Radiotherapie klagten viele Patienten über brennende oder juckende Mißempfindungen. 14 (10%) Fälle entwickelten eine Radiodermatitis Grad II mit starkem Erythem und Ödem der Hohlhand. Grad-III- oder Grad-IV-Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Chronische Langzeitveränderungen der Haut und des Unterhautfettgewebes innerhalb der bestrahlten Areale traten nur in sehr geringem Ausmaß bei 110 (77%) Händen auf: 91 (64%) Fälle wiesen eine trockene Haut mit verstärkter Schuppung auf, 19 (13%) hatten eine geringfügige Hautatrophie in Verbindung mit einer Fibrose oder einige Teleangiektasien. Spätreaktionen Grad III/IV bestanden nicht. Eine Tumorinduktion innerhalb oder außerhalb des Radiotherapiefeldes wurde bisher bei keinem Patienten beobachtet.

## Diskussion

Trotz der guten klinischen Rationale für den Einsatz der Radiotherapie bei benignen Erkrankungen sind die biologischen Mechanismen der Wirkung niedrigdosierter ionisierender Strahlen noch unzureichend geklärt [37]. Dies gilt auch für die Dupuytrensche Kontraktur. Offenbar kann hier aber eine hohe Konzentration von freien Radikalen eine schwere Schädigung der Fibroblasten auslösen und ihre Zelldichte und proliferative Aktivität reduzieren [31]. Gerade die ionisierenden Strahlen können eine hohe Konzentration an freien Radikalen im Bindegewebe der Palmaraponeurose herbeiführen und dort die Fibroblastenaktivität reduzieren. So ließe sich der Übergang von der proliferativen Phase der Erkrankung in ein residuales Stadium erklären.

Das Ergebnis unserer Studie wird durch ältere Studien bestätigt [11, 17, 18, 23, 26, 41, 42] (Tabelle 4). In diesen Arbeiten wird über den Einsatz der Radiotherapie vorwiegend im Frühstadium der Dupuytrenschen Kontraktur berichtet. Die verfügbaren Daten sind jedoch leider heterogen in bezug auf die Patientenmerkmale (verschiedene Stadien, Anzahl der Patienten in der Langzeitbeobachtung), die angewandten Radiotherapiekonzepte (Fraktionierung, Radiotherapiekurse, Einzel- und Gesamt-Radiotherapiedosis) und die Endpunkte der Radiotherapie. Auch aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume ist ein direkter Vergleich der publizierten Studien untereinander und mit unserer Studie nur bedingt möglich.

Studie	Patienten n/Stadium	Fälle (n)	Radiotherapiekonzept Fraktionierung	Dosis	Follow-up Jahre/%	Klinisches Ergebnis (n%)		
						Verbesserung	Stabilisierung	Progression
Finney [11] (1955)	43		1–3 Radiotherapie Moulage:	1000–3000 r Oberfläche	Keine Angaben 25 (58%) Fälle	15/25 (60%) gutes funktionelles Ergebnis		
Wasserburger [42] (1956)	213		1–3 Radiotherapie 400 mg RaE1	1000–3000 r Oberfläche	„Langfristig“: 146 (69) Patienten	Langfristige Heilung: Stadium I: 62/69 (90%); II: 26/46 (57%); III: 10/31 (32%)		
Lukacs et al. [26] (1978)	106	(158) I: 140 II/III: 18	Radiotherapie Tag 1 + 2 8 Wochen Pause 4 Radiotherapiekurse	4 Gy ED 32 Gy GD	Keine Angaben 36 (23%) Fälle	Insgesamt 29 (81%) I: 26/32 (81%) II: 3/4 (75%)	Insgesamt 7 (19%) I: 6/32 (19%)	Keine
Vogt u. Hochschau [41] (1980)	109 I: 98 II: 4 III/IV: 7	(154)	Radiotherapie Tag 1 + 2 8 Wochen Pause 4 Radiotherapiekurse	4 Gy ED 32 Gy GD	> 3 Jahre: 109 (63%) Patienten	Insgesamt 22 (20%) I: 21/98 (21%) II: 1/4 (25%) III/IV: –	Insgesamt 81 (74%) I: 73/98 (74%) II: 2/4 (50%) III: 6/7 (86%)	Insgesamt 6 (6%) I: 4/98 (4%) II: 1/4 (25%) III: 1/5 (20%)
Hesselkamp et al. [18] (1981)	46 Stadium I	(65)	Radiotherapie Tag 1 + 2 3 Monate Pause 5 Radiotherapiekurse	4 Gy ED 40 Gy GD	1–9 Jahre: 46 (53%) Patienten	Insgesamt 24 (52%)	Insgesamt 19 (41%)	Insgesamt 3 (7%)
Köhler [23] (1984)	31 Stadium I	(38)	Radiotherapie 3–5×/Woche 1 Radiotherapiekurs	2 Gy ED 20 Gy GD	1–3 Jahre: 33 (87%) Fälle	Insgesamt 7 (21%)	Insgesamt 20 (61%)	Insgesamt 6 (18%)
Herbst u. Regler [17] (1985)	33	(46)	Radiotherapie 5×/Woche 4–12 Wochen Pause 1–2 Radiotherapiekurse	3 Gy ED 9–42 Gy GD	> 1,5 Jahre: 46 (100%) Fälle	Keine	Insgesamt 45 (98%)	Insgesamt 1 (2%)
Erlangen (1996)	96	(142) I: 129 II: 12 III: 1	Radiotherapie 5×/Woche 6 Wochen Pause 2 Radiotherapiekurse	3 Gy ED 30 Gy GD	1–12 Jahre, median 6 Jahre: 96 (63%) Patienten	Insgesamt 102 (72%) bezüglich Symptome: insgesamt 10 (7%) bezüglich Stadium	Insgesamt 24 (17%) bezüglich Symptome: insgesamt 116 (82%) bezüglich Stadium	Insgesamt 16 (11%) bezüglich Symptome: insgesamt 16 (11%) bezüglich Stadium

ED = Einzeldosis, GD = Gesamtdosis; I, II, III, IV = Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren nach Tubiana et al. [38].

Tabelle 4: Literaturübersicht: Klinische Ergebnisse der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren.

Table 4. Literature review: clinical results of radiotherapy for Dupuytren's contracture.

Über die Möglichkeit, mit der Radiotherapie die Progression der Dupuytrenschen Kontraktur aufzuhalten und das Krankheitsbild zu stabilisieren, berichten viele Studien: Lukacs et al. [26] sahen nach Radiotherapie keine Progression mehr, doch wurden nur 23% der Behandelten ausgewertet und keine Angaben zum Nachbeobachtungszeitraum gemacht. Hesselkamp et al. [18] fanden bei 46 Patienten in 93% eine Verbesserung bzw. Stabilisierung des Dupuytrenschen Kontraktur nach einem Follow-up  $\geq 2$  Jahren. Fast identische Ergebnisse erreichten Vogt u. Hochschau [41]. Sie kontrollierten 109 von 172 Patienten über mehr als drei Jahre nach. 81 (74%) der Fälle im Stadium I blieben stabil, und 22 (20%) verbesserten sich. Auch Köhler [23] zeigte nach ein bis zwei Jahren Follow-up bei sieben von 33 (21%) Fällen eine Besserung, bei 20 (61%) eine Stabilisierung und nur bei sechs (18%) Fällen eine Progression. In der ersten Auswertung unserer Klinik [17] erreichten 45 von 46 (98%) Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung nach einem relativ kurzen medianen Follow-up von eineinhalb Jahren.

Unsere jetzige Studie zeichnet sich gegenüber allen Studien durch einen weit längeren Follow-up aus. Das gestattet, auch Langzeiteffekte zu analysieren. Insgesamt zeigten nur 16 (11%) Fälle eine Progression nach median sechs Jahren Follow-up. Berücksichtigt man nur solche Fälle, die innerhalb des Radiotherapiefel-

des progredient waren, so lag die Progressionsrate sogar nur bei 6% (acht von 142). In der Gruppe mit einer Nachbeobachtung von  $\geq 5$  Jahren (Median 7,5 Jahre) blieben 44 von 57 (77%) Fälle stabil oder zeigten eine Besserung. Von den insgesamt 13 Versagern waren nur acht (14%) innerhalb des Radiotherapiefeldes progredient. Dies bestätigt die langfristige Effektivität der Radiotherapie. In vielen Fällen (41; 72%) war außerdem die typische Symptomatik rückläufig, das heißt, es kam zu einer Verkleinerung oder fast vollständigen Erweichung von tastbaren Knoten und Strängen. Die in unserer Serie beobachtete Progressionsrate von 23% ist im Vergleich insgesamt deutlich niedriger als die 50%-Progressionsrate bei nichtbehandelten Patienten oder bei Patienten, die sich in fortgeschritteneren Stadien der Dupuytrenschen Kontraktur operieren lassen [28].

Unter Chirurgen wird die Radiotherapie aus verschiedenen Gründen nicht gerne akzeptiert [43]. Wir stimmen darin überein, daß die fortgeschrittenen Stadien der Dupuytrenschen Kontraktur II bis IV kaum profitieren. Dies wurde sowohl in unserer Studie als auch in bisher publizierten Studien (Tabelle 4) gezeigt. Fortgeschrittene Fälle sollten daher immer handchirurgisch behandelt werden. Die Rationale der Radiotherapie beschränkt sich somit auf die frühen Stadien, bei denen Symptome und funktionelles Defizit noch

gering sind und 50% ohne Therapie eine Progredienz und funktionelle Defizite entwickeln würden. Darüber hinaus können aber auch Patienten im Stadium I, die chirurgische Maßnahmen ablehnen, durch die Radiotherapie zumindest eine Stabilisierung der Dupuytrenschen Kontraktur erreichen.

Bisher gibt es keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Radiotherapie der Dupuytrenschen Kontraktur. Einige Studien [23] lassen die Vermutung zu, daß Einzeldosen von >2 Gy und Gesamtdosen von >20 Gy notwendig sind, um die Progressionsrate niedrig zu halten. Über ein gutes Ansprechen der Radiotherapie berichteten Vogt u. Hochschau [41], wenn 4 Gy zweimal wöchentlich und im Abstand von acht Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 32 Gy verabreicht wurden. In ähnlicher Weise bestrahlten Hesselkamp et al. [18] mit Einzeldosen von 4 Gy, wählten aber ein Intervall von drei Monaten zwischen den einzelnen Radiotherapiekursen und eskalierten die Gesamtdosis bis 40 Gy in Abhängigkeit vom individuellen Befund. Große Einzeldosen von 1000 r pro Sitzung im Abstand von drei bis sechs Monaten bis zur Gesamtdosis von 3000 r wurden aus früheren Studien berichtet [11, 42]. In unserer Studie waren die gewählte Einzeldosis 3 Gy und Gesamtdosis 30 Gy sehr effektiv. Die Nebenwirkungen waren bei diesem Konzept nur gering. Generell sollte erreicht werden, daß die gewählte Radiotherapiedosis einen später notwendigen chirurgischen Eingriff nicht in Frage stellt [9]. Allerdings erlitt bislang kein Patient, der später wegen Progression operiert werden mußte, irgendeine schwere perioperative Komplikation.

Die Größe des Radiotherapiefeldes ist für das Ergebnis von großer Bedeutung. Während Hesselkamp et al. [18] die gesamte Palmaraponeurose bestrahlten, behandelten Vogt u. Hochschau [41] nur die klinisch betroffenen Bereiche der Hohlhand. In beiden Studien wurde jedoch eine nahezu gleiche, niedrige Progressionsrate von 6 bis 7% beobachtet. In unserer Studie wurden nach einem mittleren Follow-up von fünf Jahren acht Rezidive innerhalb und fünf außerhalb des Radiotherapiefeldes beobachtet. Einige Versager sind vermutlich auf die Unterschätzung der longitudinalen Ausdehnung des Krankheitsprozesses zurückzuführen. Deshalb empfehlen wir jetzt große Sicherheitsabstände (2 cm), um alle sichtbaren und palpablen Läsionen zu wählen, um die Rezidivrate zu senken. Glücklicherweise kann jede Progression auch noch ein zweites Mal bestrahlt werden, sofern Über-

lappungen mit dem ursprünglichen Radiotherapiefeld vermieden werden können. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Dokumentation wichtig. Bei Rezidiven ist auch die chirurgische Therapie sinnvoll und möglich. Insgesamt unterstützen wir jedoch die Empfehlung von Köhler [23], prophylaktisch die gesamte Palmaraponeurose zu bestrahlen, nicht. Statt dessen sollte bei einer Progression außerhalb des Radiotherapiefeldes immer eine zusätzliche Bestrahlung verabreicht werden.

Die bisher eingesetzten Radiotherapietechniken waren sehr unterschiedlich. Ältere Studien berichten vom Einsatz der Brachytherapie in Form von „Radiumgreifzylindern“ oder „Hohlhandmoulagens“ [11, 42]. Einige Autoren empfehlen 50-kV-Orthovolt-Photonen bei einer Halbwertsschichtdicke von 14 mm [14, 18, 41]. Diese Halbwertsschichtdicke ist unserer Meinung nach aber zu gering, um auch die ausgedehnten Knoten und Stränge, die bis in die Tiefe des Periosts reichen, effektiv zu behandeln. Wir empfehlen daher wie andere Autoren [6, 11, 22], 120-kV-Photonen mit einer Halbwertsschichtdicke von 33 mm zu wählen, um alle betroffenen Strukturen der Plantaraponeurose zu erreichen [6, 11, 22]. Eine unzureichende Dosierung kann dabei zu deutlich schlechteren Resultaten führen [33]. Finck [10] beobachtete kein Rezidiv, wenn er 70 bis 100 mg Radium-Element-Stunden pro Behandlung und zwei bis fünf Behandlungen mit einem Intervall von vier bis acht Wochen einsetzte.

Zusammenfassend sind die sorgfältige Dosimetrie, die genaue Dosispezifizierung, ein klares Radiotherapiekonzept und die Einbeziehung aller betroffenen Anteile der Hohlhand in die Bestrahlungsregion als wichtigste Voraussetzung für den langfristigen Erfolg anzusehen, das heißt eine weitere Progression der Erkrankung zu verhindern.

### Schlußfolgerungen

Die Radiotherapie ist im Frühstadium des Morbus Dupuytren eine wirksame Methode, um eine Progression der Erkrankung im Langzeitverlauf zu verhindern. Unsere Studie erreichte dieses Ziel in 75% aller behandelten Fälle mit einem Follow-up von  $\geq 5$  Jahren. Die beobachteten akuten und späten Nebenwirkungen waren zu vernachlässigen. Die Radiotherapie erhöhte auch in den Fällen nicht die Komplikationsrate, bei denen im späteren Verlauf ein chirurgisches Vorgehen angezeigt war. In Anbetracht der hohen Progressions-

rate bei spontanem Verlauf scheint die Radiotherapie die Therapie der Wahl im Frühstadium der Dupuytren'schen Kontraktur zu sein, jedoch sollten prospektive randomisierte Multicenterstudien dieses Ergebnis noch klar untermauern.

#### Literatur

- Allen, P. W.: The fibromatoses: a clinicopathologic classification based on 140 cases. *Amer. J. Surg. Path.* 1 (1977), 255–270.
- Baratta, F. von: *Der Fischer Weltatlas 1992*. Fischer, Frankfurt 1992.
- Braun-Falco, O., S. Lukacs, H. Goldschmidt: *Dermatologic Radiotherapy*. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1976.
- Brenner, P., P. Mailänder, A. Berger: Epidemiology of Dupuytren's disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, R. Hinzmann (eds.): *Dupuytren's disease – pathobio-chemistry and clinical management*. Springer, Berlin–Heidelberg, 1994, p. 244–254.
- Brouet, J. P.: Etude de 1000 dossiers de maladie de Dupuytren. In: Tubiana, R., J. T. Hueston (eds.): *La maladie de Dupuytren*. Expansion Scientifique Française, Paris 1986, p. 98–105.
- Dewing, S. B.: *Radiotherapy of benign disease*. Thomas, Springfield 1965, p. 110–111.
- Dupuytren, G.: *Lecons orales de clinique chirurgicale faites a l'Hotel-Dieu de Paris*. Bd. I. Paris: Germer Bailliere, Paris 1832.
- Dupuytren, G.: Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the palmar fascia. *Lancet* 2 (1834), 222–225.
- Falter, E., E. Herndl, W. Mühlbauer: Dupuytren'sche Kontraktur. Wann operieren? Konservative Vorbehandlung? *Fortschr. Med.* 109 (1991), 223–236.
- Finck, K. W.: Zur Frage der Dupuytren'schen Fingerkontraktur und ihrer Behandlung mit Radium. *Strahlentherapie* 97 (1955), 608–612.
- Finney, R.: Dupuytren's contracture. *Brit. J. Radiol* 28 (1955), 610–614.
- Geldmacher, J.: Limited fasciectomy. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, R. Hinzmann (eds.): *Dupuytren's disease*. Springer, Berlin–Heidelberg 1994, p. 257–263.
- Görlich, W.: Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Chir. Praxis* 28 (1981), 91–98.
- Graul, E., H. Holthausen: Charakteristik des Dermopan. *Z. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 13 (1952), 201–206.
- Haase, W.: Strahlentherapie hypertrophischer Prozesse des Bindegewebes. *Therapiewoche* 32 (1982), 4856–4864.
- Hassenstein, E.: Die Strahlenbehandlung gutartiger Erkrankungen – Indikation, Ergebnisse und Technik. *Röntgen-Bl.* 39 (1986), 21–23.
- Herbst, M., G. Regler: Dupuytren'sche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. *Strahlentherapie* 161 (1986), 143–147.
- Hesselkamp, J., M. Schulmeyer, A. Wiskemann: Röntgentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur im Stadium I. *Therapiewoche* 31 (1981), 6337–6338.
- Hueston, J. T.: Dupuytren's contracture and occupation. *J. Hand Surg.* 12-A (1987), 657–658.
- Hueston, J. T.: The complications and unsatisfactory results of treatment for dupuytren's disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, R. Hinzmann (eds.): *Dupuytren's disease*. Springer, Berlin–Heidelberg 1994, p. 285–290.
- Iselin, M.: *Chirurgie de la main*. Masson, Paris 1955.
- Kaplan, I. I.: *Clinical radiation therapy*, 2nd ed. Hoeber, New York 1949.
- Köhler, A. H.: Die Strahlentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Radiobiol. Radiother.* 25 (1984), 851–853.
- Lubahn, J. O., G. D. Lister, T. Wolfe: Fasciectomy of Dupuytren's disease, comparison between the open-palm technique and wound closure. *J. Hand Surg.* 9-A (1984), 53–58.
- Luck, J. V.: Dupuytren's contracture. *J. Bone Jt Surg.* 41-A (1959), 635–664.
- Lukacs, S., O. Braun Falco, H. Goldschmidt: Radiotherapy of benign dermatoses: indications, practice, and results. *J. derm. Surg. Oncol.* 4 (1978), 620–625.
- McFarlane, R. M., D. A. McGrouther, M. H. Flint (eds.): *Dupuytren's disease. Biology and treatment* (The Hand and Upper Limb Series, Vol. 5). Ch. Livingstone, Edinburgh 1990, p. 201–239.
- Millesi, H.: Dupuytren-Kontraktur. In: Nigst, H., D. Buck-Gramcko, H. Millesi (Hrsg.): *Handchirurgie*, Bd. I. Thieme, Stuttgart–New York 1981, p. 1500–1557.
- Mohr, W., D. Wessinghage: Morphology of Dupuytren's disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, R. Hinzmann (eds.): *Dupuytren's disease*. Springer, Berlin–Heidelberg 1981, p. 3–15.
- Moorhead, J. J.: Dupuytren's contracture. Review of disputed etiology 1831–1956. *N. Y. J. Med.* 56 (1956), 3686–3703.
- Murrell, G. A. C., M. J. O. Francis: Oxygen free radicals and Dupuytren's Disease. In: Berger, A., A. Delbrück, P. Brenner, R. Hinzmann (eds.): *Dupuytren's disease*. Springer, Berlin–Heidelberg 1994, p. 227–234.
- Rafter, D., R. Kenny, M. Gilmore, C. H. Walsh: Dupuytren's contracture – a survey of a hospital population. *Irish med. J.* 73 (1980), 227–228.
- Slanina, J.: Lecba za vekim u Dupuytrenovy Kontraktury. *cas. Lek. ces.* 87 (1948), 867–871.
- Steinberg, C. L.: Fibrositis (muscular rheumatism), including Dupuytren's contracture: a new method of treatment. *N. Y. St. J. Med.* 47 (1947) 1679–1682.
- Strickland, J. W., R. S. Idler, J. C. Creighton: Dupuytren's disease. *Indiana Med.* 83 (1990), 408–409.
- Tomasek, J. J., R. J. Schultz, C. J. Haaksma: Extracellular matrix-cotoskeletal connections at the surface of the specialized contractile fibroblast (myofibroblast) in Dupuytren disease. *J. Bone Jt Surg.* 68-A (1987), 1400–1407.
- Trott, K. R.: Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther. Onkol.* 170 (1994), 1–12.
- Tubiana, R., J. Michon, J. M. Thomine: Evaluation chiffrée des déformations dans la maladie de Dupuytren. In: *Maladie du Dupuytren (monographies du G. E. M.)*. Expansion Scientifique Française, Paris 1966.
- Schink, W.: Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Med. Klin.* 73 (1978), 1371–1379.
- Viljanto, J. A.: Dupuytren's contracture: A review. *Semin. Arthr. Rheum.* 3-A (1973), 155–176.
- Vogt, H. J., L. Hochschau: Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. *Münch. med. Wschr.* 122 (1980), 125–130.
- Wasserburger, K.: Zur Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Strahlentherapie* 100 (1956), 546–560.
- Weinzierl, G., M. Flügel, J. Geldmacher: Fehlen der Effektivität der alternativ nichtchirurgischen Behandlungsverfahren bei Morbus Dupuytren. *Chirurg* 64 (1993), 492–494.
- Yost, J., T. Winter, H. C. Fett: Dupuytren's contracture. A statistical study. *Amer. J. Surg.* 90 (1955), 568–571.

Für die Verfasser: Dr. Ludwig Keilholz, Strahlentherapeutische Klinik der Universität, Universitätsstraße 27, D-91054 Erlangen.