

Die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Frühstadium

Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren

Boris Adamietz¹, Ludwig Keilholz^{1,2}, Jörg Grünert³, Rolf Sauer¹

Hintergrund: Im Frühstadium des Morbus Dupuytren wird die externe Radiotherapie mit dem Ziel eingesetzt, den progressiven Verlauf der Erkrankung zu verhindern. Eine aktuelle Langzeitverlaufskontrolle soll die Ergebnisse und Nebenwirkungen der Radiotherapie darstellen.

Patienten und Methode: Wir untersuchten 99 Patienten (176 Hände), welche sich von 1982–1994 einer Radiotherapie an unserer Klinik unterzogen. Jeder Patient erhielt zwei Serien einer Radiotherapie mit jeweils 5×3 Gy (Gesamtdosis 30 Gy, 120 kV, 4 mm Al, Bestrahlungspause von 6–8 Wochen nach 15 Gy). Die Beugekontraktur wurde nach Tubiana et al. eingeteilt. Von Juli bis November 1999 erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren (7–18 Jahre) eine Kontrolluntersuchung. Die Nebenwirkungen wurden nach den LENT-SOMA-Kriterien eingestuft.

Ergebnisse: Im Stadium N blieben 84% und im Stadium N/I 67% stabil oder zeigten eine Regression. Dagegen stieg ab dem Stadium I die Progressionsrate auf 65% und im Stadium II auf 83% an. Eine „Salvage“-Operation erfolgte bei 29 Patienten, ohne dass Wundheilungsstörungen beobachtet wurden.

Schlussfolgerung: Die Radiotherapie stellt in den Frühstadien (Stadium N, N/I) der Dupuytren'schen Kontraktur auch langfristig eine effektive und sichere Methode dar. Bei Therapieversagern ist eine spätere Operation möglich.

Schlüsselwörter: Dupuytren'sche Kontraktur · Radiotherapie · Langzeitresultate

Strahlenther Onkol 2001;177:604–10

DOI 10.1007/s00066-001-0852-0

Radiotherapy in Early Stage Dupuytren's Contracture

Purpose: In early stage Dupuytren's contracture radiotherapy was applied to prevent disease progression. Long-term results and late toxicity of this treatment were evaluated in a retrospective analysis.

Patients and Methods: Between 1982 and 1994, 99 patients (176 hands) received orthovoltage radiotherapy, which consisted of two courses with 5×3 Gy (total dose: 30 Gy, daily fractionated; 120 kV, 4 mm Al), separated by a 6 to 8-week pause. The Dupuytren's contracture was staged according to the classification of Tubiana et al. The long-term outcome was analyzed at last follow-up between July and November 1999. The median follow-up was 10 years (range 7–18 years). Late toxicity was assessed using the LENT-SOMA criteria.

Results: In Stage N 84% and Stage N/I 67% of cases remained stable. 65% of the cases in Stage I and 83% in Stage II showed progressive nodules and cords. In case of progression we saw no complications after a second radiotherapy or salvage operation.

Conclusion: Radiotherapy effectively prevents disease progression for early stage Dupuytren's contracture (Stage N, N/I). Moreover, in case of disease progression despite radiotherapy salvage surgery is still feasible.

Key Words: Dupuytren's contracture · Radiotherapy · Long-term results

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen,

² Praxis für Strahlentherapie, Klinikum Fürth,

³ Abteilung für Plastische und Handchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg, Erlangen.

Eingang: 20. Dezember 2000; Annahme: 22. August 2001

Einleitung

Der Morbus Dupuytren ist eine gutartige Erkrankung des Bindegewebes der Palmaraponeurose. Seit dem Jahr 1832, in dem Baron G. Dupuytren (1777–1835) die nach ihm benannte Erkrankung in Paris vorstellte [8], sind 178 Jahre vergangen, die auslösende Ursache konnte jedoch bis heute nicht gefunden werden. Der Morbus Dupuytren zählt zu dem Kreis der Fibromatosen [20, 29]. Charakteristisch für die Erkrankung ist das Auftreten von Knoten und Strängen an der Palmarfläche der Hand. Meist sind der vierte und fünfte Fingerstrahl (Versorgungsgebiet des Nervus ulnaris) betroffen. Ein schubweiser, über mehrere Jahre dauernder Krankheitsverlauf ist typisch. Zugkräfte können an den Bindegewebsfasern der Knoten und Stränge schließlich zu Beugekontrakturen der Fingergrund- und Mittelgelenke führen.

Der Morbus Dupuytren ist eine Erkrankung, die meist im mittleren Lebensalter auftritt. Man schätzt, dass etwa 20% aller 50-Jährigen und 40% aller 80-Jährigen an einem Morbus Dupuytren leiden [7]. Dabei werden Männer im Alter häufiger als Frauen betroffen (Männer : Frauen = 2 : 1 bis 8 : 1) [47]. Der Morbus Dupuytren tritt überwiegend in Mittel- und Nordeuropa auf. In Afrika und Asien ist er selten. Die Prävalenz liegt in den westlichen Industriestaaten bei 1–3% [34, 42]. Sie ist in Frankreich und Irland mit 17% am höchsten. Eine erbliche Disposition wird insbesondere bei Frauen vermutet (autosomal dominante Vererbung) [27]. In Deutschland schätzt man die Zahl der Erkrankten auf 1,3–1,9 Millionen.

Der Morbus Dupuytren kann auch zusammen mit anderen Erkrankungen auftreten. Hueston [15] führte 1963 den Begriff der Dupuytren'schen Diathese unter der Hypothese ein, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Morbus Dupuytren zu erkranken, am höchsten ist, wenn eine positive Familienanamnese, ein Morbus Ledderhose und eine Epilepsie vorliegen. Kirby [18] vermutete einen Zusammenhang zwischen der Induratio penis plastica (IPP) und dem Morbus Dupuytren. Untersuchungen von Millesi [30] an 224 Händen zeigten jedoch nur in 2,7% der Fälle einen Zusammenhang zwischen der Induratio penis plastica und dem Morbus Dupuytren. Geldmacher [10] fand bei 19% seines Krankengutes eine alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose. Die Händigkeit scheint keinen Einfluss auf die befallene Handseite zu haben [16]. Eine traumatische Genese des Morbus Dupuytren, wie sie Baron Dupuytren 1832 annahm, konnte bis heute nicht nachgewiesen werden. Die Erkrankung kann 5–6 Jahre stabil bleiben, bis sie einen progredienten Verlauf nimmt [14, 31].

Luck [23] teilt den Morbus Dupuytren histologisch in drei Stadien ein. Im Stadium I (Proliferationsphase) überwiegt das Bild der Fibroblasten. Durch einen noch ungeklärten Stimulus verlassen die Fibroblasten die Gefäße und durchdringen das perifaszikuläre Gewebe. Eine Gewebshypoxie mit Bildung von Sauerstoffradikalen [4] könnte möglicherweise die Proliferation der Fibroblasten verursachen. Bei der Differenzierung der Fibroblasten zum Myofibroblasten scheinen Wachstumsfaktoren wie PDGF (Platelet-Derived Growth Factor),

bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor), EGF (epidermaler Wachstumsfaktor) und TGF β 1 eine zentrale Rolle zu spielen [6]. Das Stadium II (Involutionenphase) wird durch das Bild der Myofibroblasten geprägt. Die ursprünglich wellenförmige Struktur der Kollagenfasern geht verloren. Die kollagenen Fasern erscheinen ungerichtet angeordnet und weisen eine wirbelförmige Konfiguration auf [32]. Die ursprüngliche Eigenschaft der Dehnbarkeit ist diesen Fasern verloren gegangen. Vielmehr haben sie jetzt die Tendenz, wie Narbengewebe zu schrumpfen (Stadium III, Residualphase) [26]. Mehrere Kollagenfasern können miteinander zu einem Strang verschmelzen. Über den Knoten und Strängen können im Weichteilgewebe Ernährungsstörungen auftreten, die zu einer Atrophie des Subkutangewebes führen. Die an den Strängen einsetzenden Schrumpfungsprozesse können sowohl die Haut als auch die Fingerbeugesehnen und die Gelenkkapseln mit einbeziehen. Die Verkürzung der Beugesehnen ist also primär nicht, wie von Felix Platter (1614) behauptet, die Ursache, sondern die Folge der Schrumpfungsprozesse im Bindegewebe.

Neben den hygienischen Problemen (Hautmazerationen) bedeuten die Beugekontrakturen für den Patienten meist einen Funktionsverlust der Hand im Alltagsgebrauch.

Millesi [31] untersuchte am eigenen Krankengut den natürlichen Verlauf des Morbus Dupuytren. Ohne Behandlung kam es nach 6 Jahren bei mehr als 50% der untersuchten Patienten zu einem Rezidiv der Knoten und Stränge. Der Morbus Dupuytren sollte daher möglichst frühzeitig erkannt und behandelt werden, um die Funktion der Hand im Alltag für den Patienten zu erhalten.

Verschiedene nicht operative Behandlungsmethoden wurden in der Vergangenheit erprobt. Versuche mit hohen Dosen an Vitamin E [37], lokaler Injektion von Corticosteroiden [39], Therapie mit Allopurinol [9], nicht steroidalen Antiphlogistika oder mit Superoxiddismutase [44] konnten, wie der Versuch, mit Ultraschall die Knoten und Stränge aufzulockern [38], nicht überzeugen. Die konservativen Behandlungsmethoden erbrachten im Vergleich zum natürlichen progressiven Krankheitsverlauf keine Verbesserung. Den meisten Patienten blieb dann eine Operation als „Ultimo Ratio“ nicht erspart. Nach einer erfolgreich verlaufenden Operation kann der Morbus Dupuytren jedoch in 20–30% der Fälle wieder rezidivieren [22, 29]. Mögliche operative Komplikationen, wie Nervenläsionen, Durchblutungsstörungen und Hautnekrosen, sind bei der Entscheidung zur Operation zu berücksichtigen.

Die perkutane Strahlentherapie des Morbus Dupuytren wurde bereits in der Literatur von verschiedenen Autoren beschrieben [12, 13, 17, 21, 24, 35, 41]. Von den ca. 20 000 Patienten, die sich pro Jahr in Deutschland einer konventionellen Bestrahlung unterziehen, entfällt nur ein kleiner Teil von 146 Patienten auf die Behandlung des Morbus Dupuytren [36]. Inwieweit sich der Morbus Dupuytren im Frühstadium durch eine Radiotherapie in seinem progressiven Verlauf auf lange Sicht beeinflussen lässt, war Ziel unserer Untersuchung.

Patienten und Methoden

Von Juli bis November 1999 wurden 99 Patienten mit insgesamt 176 betroffenen Händen an unserer Klinik nachuntersucht, die im Zeitraum von 1982 bis 1994 einer Radiotherapie wegen eines Morbus Dupuytren unterzogen worden waren. Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika. Die Nachbeobachtungszeit belief sich im Median auf 10 Jahre (7–18 Jahre). Alle Patienten erhielten zwei Bestrahlungsserien à 15 Gy (Einzeldosis 3 Gy, einmal täglich, 5-mal pro Woche), die wiederum von einer Behandlungspause von 6–8 Wochen unterbrochen wurden. Die Gesamtreferenzdosis betrug 30 Gy. Die Radiotherapie erfolgte durch ein Stehfeld an einem Orthovoltgerät (Stabiliplan, Siemens, Erlangen) und mit einem 6 × 8 cm großem Tubus (120-kV-Photonen/20 mAs/4-mm-Aluminiumfilter). Der Haut-Fokus-Abstand betrug 40 cm. Alle im Bestrahlungsfeld liegenden, nicht befallenen Hautareale wurden mit 3 mm dickem Bleigummi abgeschirmt. Der Sicherheitsabstand betrug longitudinal 2 und lateral mindestens 1 cm.

Bei der Kontrolluntersuchung wurden neben einer ausführlichen Anamnese die Knoten und Stränge palpiert und ausgemessen. Die Erkrankung wurde nach Tubiana et al. [41] entsprechend des Ausmaßes der Beugekontraktur in vier Stadien unterteilt (Tabelle 2). Dazu wurden die Beugekontrakturen an den Fingergrund- (MP) und proximalen Interphalangealgelenken (PIP) mit einem Winkelmesser bestimmt und addiert. Das Erkrankungsstadium ergab sich aus der Summe der Beugekontrakturen. Die Einteilung von Tubiana et al. [41] wurde an unserer Klinik noch um das Stadium N/I

Tabelle 1. Zusammenstellung der Patientencharakteristika.

Table 1. Patient characteristics.

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	99	(100)
Gesamtzahl der Hände	176	(100)
Einseitiger Befall	22	
Beidseitiger Befall	77	
Geschlecht		
Männlich	66	(66)
Weiblich	33	(33)
Medianes Alter bei der Erstdiagnose		
Männlich	51 Jahre (18–64)	
Weiblich	56 Jahre (20–70)	
Positive Familienanamnese		
Männlich	44	(44)
Weiblich	19	(19)
Begleiterkrankungen	25	(25)
Morbus Ledderhose	6	(6)
Induratio penis plastica	1	(1)
Diabetes mellitus	10	(10)
Leberzirrhose	2	(2)
Zustand nach Unfall/Handverletzung	12	(12)

Tabelle 2. Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren nach Tubiana et al. [41].

Table 2. Staging of Dupuytren’s disease according to the classification of Tubiana et al [41].

Stadium	Beugekontraktur in Grad	Bemerkung
0	0	Gesunder Zustand
N	0	Palpierbare Knoten/Stränge
N/I	1–5	
I	5–45	
II	45–90	
III	90–135	
IV	> 135	

modifiziert. Mit einer Fotokopie der Palmarfläche wurden die mit Filzstift umfahrenden Knoten im Maßstab 1 : 1 dokumentiert. Die chronische Toxizität nach Radiotherapie wurde nach den LENT-SOMA-Kriterien bewertet [33].

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Statview (Macintosh) durchgeführt. Mit dem Wilcoxon-Test wurde die mediane Abweichung des Erkrankungsstadiums (Zeitpunkt: Kontrolluntersuchung) vom Anfangsstadium (Zeitpunkt: Diagnosestellung bzw. letzte Nachsorgeuntersuchung) überprüft, um festzustellen, inwiefern der Morbus Dupuytren bzgl. des Anfangsstadiums stabil geblieben war bzw. sich verbessert hatte. Im Falle einer Progression innerhalb/außerhalb des Bestrahlungsfeldes sollte eruiert werden, wie viele Patienten sich ein zweites Mal bestrahlen ließen oder sich einer Operation unterzogen. Die Spätnebenwirkungen und möglichen Operationskomplikationen nach einer Radiotherapie sollten erfasst werden.

Ergebnisse

86/176 (49%) Händen blieben bezüglich ihres Anfangsstadiums stabil. Bei 18/176 (10%) Händen trat eine Regression der Knoten und Stränge auf (insgesamt: 104 Hände, 59%). Tabelle 3 zeigt den stadienabhängigen Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung.

Demgegenüber traten Rezidive im ehemaligen Bestrahlungsfeld an 38 Händen auf. Bei 26 Patienten schritt der Morbus Dupuytren auch außerhalb des Radiotherapiefeldes fort (Progressionsrate 39%), wobei sieben Neuerkrankungen zu verzeichnen waren. Acht Rezidive traten sowohl im als auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf. Die subjektive Einschätzung des Krankheitsverlaufs stimmte mit den aus der Untersuchung gewonnenen Daten überein und wird daher nicht näher ausgeführt. Konnte das Ursprungsstadium der Erkrankung aus den Akten nicht eruiert werden, mussten wir uns auf die anamnestischen Angaben des Patienten beschränken (60 Hände).

Betrachtet man den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Stadium, so blieben im Stadium N insgesamt 52 Hände stabil und zwölf Befunde verbesserten sich (84% aller Hände im Stadium N). In zwölf Fällen verlief der Morbus Dupuytren

Tabelle 3. Stadienabhängiger Krankheitsverlauf nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren.**Table 3.** Clinical course according to staging after a median follow-up of 10 years.

Stadium	Regression	Status idem	Progression im Feld	Progression außerhalb des Feldes
0 (n = 5)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
N (n = 76)	12 (16%)	52 (68%)	6 (8%)	6 (8%)
N/I (n = 15)	2 (13%)	8 (54%)	2 (13%)	3 (20%)
I (n = 65)	4 (6%)	19 (29%)	19 (29%)	23 (36%)
II (n = 12)	0 (0%)	2 (17%)	8 (66%)	2 (17%)
III (n = 3)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)
Summe (n = 176)	18 (10%)	86 (49%)	38 (22%)	34 (19%)

progredient. Auch im Stadium N/I zeigte sich an zehn von 15 Händen ein stabiler Befund. Ab dem Stadium I nahm die Progressionsrate deutlich zu. So entwickelten sich an 42 Händen (65% aller Hände im Stadium I) entweder Rezidive innerhalb des alten Bestrahlungsfeldes oder es traten neue Knoten und Stränge an der restlichen, noch nicht behandelten Handfläche auf. Nur noch 23 Hände (36%) blieben in Bezug auf ihr Anfangsstadium stabil oder zeigten ein regressives Verhalten. Im Stadium II stieg die Progressionsrate sogar auf 83% an (s. Tabelle 3).

Entwickelte sich nach der ersten Radiotherapie ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld, so unterzogen sich zehn Patienten einer zweiten Bestrahlung. Vier von diesen Händen mussten wegen eines progressiven Verlaufs operiert werden. 17 Patienten suchten jedoch den Handchirurgen gleich nach Auftreten der ersten Rezidivknoten auf. Elf Patienten lehnten eine Zweitbehandlung ab.

Trat das Rezidiv außerhalb des ehemaligen Bestrahlungsfeldes auf, so war die Bereitschaft, sich ein zweites Mal bestrahlen zu lassen, sehr gering (einer von 34 Patienten). Zehn Patienten (29%) unterzogen sich einer Operation, 23 (68%) lehnten eine Therapie ab.

Nebenwirkungen

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren konnte an 44 Händen (25%) eine Anhidrose mit starker Schuppung beobachtet werden. Eine Hautatrophie des Subkutangewebes stellte sich bei 15 Palmarflächen (8,5%) heraus, die einzeln auch mit Teleangiectasien einherging. Eine Tumorinduktion an der Handinnenfläche konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden. An 111 Händen (63%) ließen sich überhaupt keine Spätnebenwirkungen einer Radiotherapie mehr nachweisen. Bei der Anwendung des LENT-SOMA-Scores zur Einschätzung der Therapienebenwirkungen (Minimum: 0,7, Maximum: 3,5) fand man an 111 Händen einen Wert von 0,07, an 32 Händen von 0,14, an elf Händen von 0,21 und an vier Händen von 0,28. Wurde nach einer Radiotherapie die Operation unumgänglich, so kam es nur an einer Hand zu einer Wundheilungsstörung mit Sensibi-

litätsstörung im Versorgungsgebiet des Nervus ulnaris. 29 Hände konnten operiert werden, ohne dass im intra-/postoperativen Verlauf Komplikationen auftraten.

Diskussion

Die hier vorgelegten Daten zur Radiotherapie des Morbus Dupuytren stellen das umfangreichste Patientengut bei gleichzeitig längster Nachbeobachtungszeit der gesamten Weltliteratur dar.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Stadium N und N/I eine hocheffektive

Behandlung darstellt. Die Progressionsrate betrug im Stadium N 16% und im Stadium N/I 33%. Sie liegt damit deutlich niedriger als beim natürlichen Verlauf (> 50% nach 6 Jahren). Im Stadium I kam es allerdings an 65% der Hände zu Rezidiven, im Stadium II sogar bei 83%. An unserer Klinik wurden bereits 1983 Untersuchungen von Herbst & Regler [12] und 1996 von Keilholz et al. [17] durchgeführt, welche die Effektivität der Palmarbestrahlung an Patienten mit Morbus Dupuytren klären sollten. Herbst et al. führten zusätzlich eine Dosisescalation von 9–42 Gy durch. Nach einer Beobachtungszeit von 18 Monaten kontrollierten sie 46 Hände von 33 Patienten. Dabei zeigte sich, dass es bei 45 Händen zu einem Stillstand der Erkrankung kam und nur in einem Fall ein progressiver Verlauf auftrat. An 39 Händen (85%) kam es zu einer Regression der Knoten und Stränge.

1994 untersuchten Keilholz et al. [17] 96 Patienten (142 Hände), von denen wir 87 Patienten (123 Hände) in unserer Kontrolluntersuchung erfassen konnten. Neun Patienten waren zwischenzeitlich verstorben oder unbekannt verzogen. Nach einer Beobachtungszeit von im Median 6 Jahren registrieren die Autoren im Stadium N bei 17 von 82 Händen einen stabilen Befund und bei 65 eine Regression der Knoten. Im Stadium N/I blieb der Befund an zwei von 17 Händen stabil und an 15 besserte er sich. Im Vergleich mit unseren Ergebnissen fällt auf, dass wir nach 10 Jahren im Stadium N mit einer Stabilitätsrate von 84% ein ebenso gutes Ergebnis zeigen können, hingegen die progredienten Fälle mit 16% im Stadium N und 32% im Stadium N/I deutlich zunehmen (Abbildung 1). Erst im Stadium I traten bei Keilholz et al. die ersten beiden progressiven Verläufe auf. Sechs von 30 Händen blieben damals stabil und 22 wiesen eine Regression der Knoten und Stränge auf. Im Stadium II/III blieben die Befunde von acht von 13 Händen stabil, und fünf Patienten hatten rückläufige Befunde. Im Gegensatz dazu fanden wir im Stadium I eine Progressionsrate von 65% und Stadium II sogar von 83%. Statistisch zeigten sich keine signifikanten Abweichungen zwischen dem Anfangsstadium und den unterschiedlichen Krankheitsverläufen. Die perkutane Strahlentherapie scheint jedoch im Frühstadium (Stadium N und N/I) den Morbus Du-

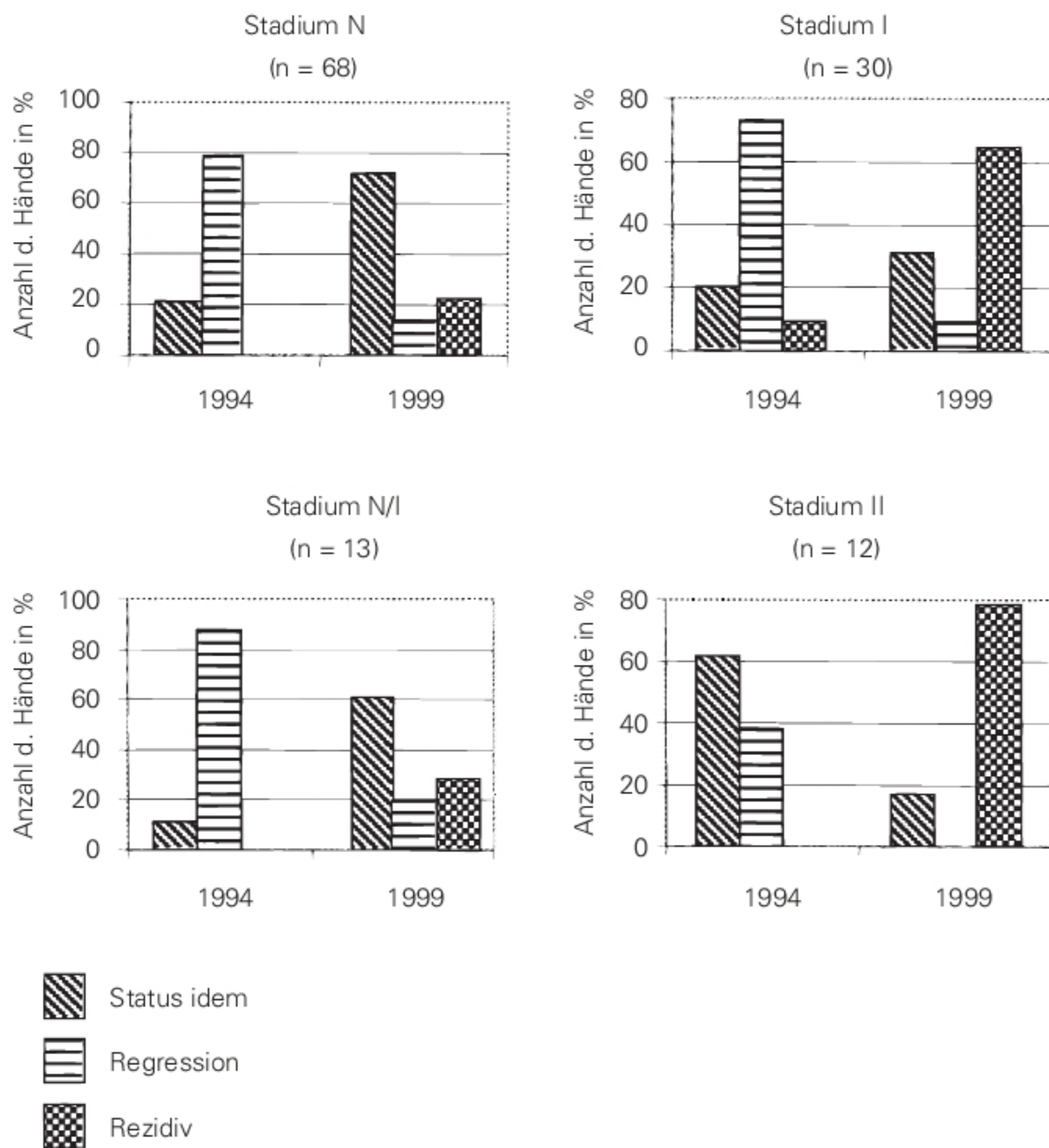


Abbildung 1. Ergebnisse der Radiotherapie des Morbus Dupuytren stadienabhängig nach 6 (1994) und 10 (1999) Jahren Nachbeobachtungszeit.

Figure 1. Results of radiotherapy in Dupuytren's disease according to stage after a follow-up of 6 (1994) and 10 (1999) years.

puytren langfristig, und zwar erfolgreich, beeinflussen zu können. Hier stellt sie eine gute Alternative zur Operation dar. Ab dem Stadium I lässt sich hingegen der progressive Verlauf langfristig nicht kontrollieren.

Andere bisher durchgeführte Studien von Köhler [21], Hesselkamp et al. [13], Vogt & Hochschau [43] und Lukacs et al. [24] lassen sich mit unserer Verlaufsbeobachtung schwieriger vergleichen, da sich die Behandlungsregime in Fraktionierung und Dosierung unterschieden. Lukacs et al. [24] sahen nach der Behandlung zwar keine Progression mehr, wobei jedoch nur 23% aller Patienten ausgewertet und über den Nachbeobachtungszeitraum keine Angaben gemacht wurden. Hesselkamp et al. [13] fanden nach einem Follow-up von 2 Jahren bei 93% ihrer behandelten Patienten (Stadium I) eine Besserung oder Stabilisierung des Morbus Dupuytren. Vogt & Hochschau [43] konnten nach einer Beobachtungszeit von > 3 Jahren in ihrer Auswertung von 109 Patienten bei 95% im

Stadium I eine Besserung oder Stabilisierung feststellen. Köhler [21] berichtete über ähnliche Ergebnisse bei seinem Krankengut nach einer Nachbeobachtungszeit von 1–3 Jahren. Bei 82% seiner Patienten (n = 33) blieben die Befunde nach einer Radiotherapie mit einer Einzeldosis von 2 Gy (Gesamtdosis: 20 Gy) stabil oder besserten sich. Dieses initial gute Ansprechen des Morbus Dupuytren auf die perkutane Strahlentherapie wurde auch in einer erst kürzlich von Seegenschmiedt et al. [35] veröffentlichten Studie bestätigt. Allerdings bleibt hier der langfristige Verlauf abzuwarten.

Der Morbus Dupuytren gehört zu den hyperproliferativen Bindegewebskrankungen. Für die Proliferation der Myofibroblasten und die gesteigerte Synthese der extrazellulären Matrix nehmen Wachstumsfaktoren wie der PDGF, bFGF, EGF und TGF β eine Schlüsselrolle ein [19]. Rezeptoren für diese Wachstumsfaktoren konnten an den Zellen innerhalb der Knoten nachgewiesen werden. In der Proliferations- und Involutionsphase geht ein stark stimulierender Effekt an den „Dupuytren-Zellen“ von TGF β 2 zusammen mit EGF aus. Dadurch wird auch die PDGF-Expression an den Zellen gesteigert [19]. Es kommt, wie Brenner et al. [5] vermuteten, zu einer autokrinen Stimulation der Zellen, welche auf der lokalen Synthese und dem Verbrauch von PDGF beruht. Daneben scheint auch die Anwesenheit des onkofetalen molekularen

Fibronectins (ED-B, oncofetal glykolysiertes Fibronectin) für die Proliferation der Knoten wichtig zu sein [46]. Im Residualstadium ist TGF β 2 im Gegensatz zu TGF β 1 nicht mehr vorhanden [46].

Die „Target-Zelle“ für den Morbus Dupuytren stellt der Myofibroblast dar [40]. Die Ursprungszelle der Myofibroblasten bleibt bisher ungeklärt [5]. An der Zelloberfläche konnte man makrophagentypische Antigene finden. Die Vermutung liegt nahe, dass die Myofibroblasten von Makrophagen abstammen könnten. Wilutzky et al. [45] wiesen nach, dass die Apoptose der Myofibroblasten entscheidend zur Limitation des Knotenwachstums und zum Abfall der Zellzahl in den Knoten während der späten Involutionsphase ist. Die Entwicklung der Myofibroblasten beinhaltet sozusagen die Apoptose als letzten Schritt. Die Residualphase ist vom Verlust der Basalmembran der Myofibroblasten und einer wachsenden Apoptose [45] geprägt.

Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Radiotherapie des Morbus Dupuytren kann anhand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Aus den Resultaten der bisher durchgeführten Untersuchungen kann man jedoch schließen, dass mindestens eine Einzeldosis von 2 Gy und eine Gesamtdosis von 20 Gy notwendig sind, um einen Effekt an der Palmarfläche zu bewirken [21]. Seegenschmiedt et al. [35] führten an 129 Patienten eine Dosisfindungsstudie durch, wobei die Patienten in einen Therapiearm A mit 10×3 Gy (Gesamtdosis 30 Gy, 5×3 Gy pro Woche, zwei Serien) und einen Arm B mit 7×3 Gy (Gesamtdosis 21 Gy, eine Serie innerhalb von 2 Wochen) randomisiert wurden. Nach 3- und 12-monatiger Kontrolle zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Andere Studien berichten über ein gutes Ansprechen bei einer Einzeldosis von 4 Gy. Mit dieser Einzeldosis behandelten auch Vogt & Hochschau [43] 2-mal pro Woche im Abstand von 8 Wochen (Gesamtdosis: 32 Gy). Hesselkamp et al. [13] benutzten ebenfalls die gleiche Einzeldosis, ließen jedoch zwischen den Behandlungsserien jeweils 3 Monate Pause (Gesamtdosis: 40 Gy). Unsere Radiotherapie scheint mit zwei Serien mit jeweils 5×3 Gy pro Woche, einer Behandlungspause von 6–8 Wochen und einer Gesamtdosis von 30 Gy auch im Langzeitverlauf sehr effektiv zu sein. Auch eine zweite Radiotherapie ist möglich, ohne dass mit verstärkten Nebenwirkungen oder späteren operativen Komplikationen gerechnet werden muss. Angesichts der langfristig doch nicht geringen Progressionsrate bei Patienten der Stadien I/II in unserer Auswertung muss die Frage der Dosisescalation im Rahmen der Primärbehandlung diskutiert werden. Am ehesten ist dies allerdings unter prospektiven und kontrollierten Bedingungen sinnvoll.

Auch die Festlegung eines ausreichenden Zielvolumens ist für ein gutes und langfristiges Ergebnis wichtig. Manche Autoren empfehlen, die gesamte Palmarfläche zu bestrahlen [13, 21]. Da die Progressionsrate bei der Bestrahlung der einzelnen Knoten sich nicht wesentlich von der Behandlung der gesamten Hohlhand unterscheidet (6–7% [13, 43]), empfehlen wir nur die einzelnen Knoten/Stränge und nicht die gesamte Palmarfläche in das Zielvolumen mit einzubeziehen. Ein ausreichender Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm lateral und 2 cm longitudinal sollte jedoch wegen des starken Dosisabfalls am Feldrand eingehalten werden.

Schlussfolgerung

Die Strahlentherapie des Morbus Dupuytren sollte in den Stadien N und N/I Behandlungsmethode der ersten Wahl sein. Wie unsere Untersuchung zeigt, liegt die Rezidivquote nach 10 Jahren deutlich unter der des natürlichen Verlaufs. Das Risiko für das Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen ist als sehr gering zu bewerten.

Bei einer Radiotherapie in den Stadien I und II sollte beachtet werden, dass die Wirksamkeit der Behandlung nach 10 Jahren nachzulassen scheint und dann mit progressiven Verläufen gerechnet werden muss.

Im Falle eines Rezidivs ist eine Operation möglich, ohne dass man ein erhöhtes intra-/postoperatives Risiko eingeht.

Es wird Aufgabe zukünftiger Studien sein, zu untersuchen, inwiefern man mit einer Dosisescalation den Morbus Dupuytren ab dem Stadium I in Hinblick auf eine Progressionsfreiheit langfristig beeinflussen kann.

Literatur

1. Badalamente MA, Sampson SP, Hurst LC, Dowd A, Mivasaka K. The role of transforming growth factor beta in Dupuytren's disease. *J Hand Surg (USA)* 1996;21:210–5.
2. Berndt A, Borsi L, Luo X, Zardi L, Katenkamp D, Kosmehl H. Evidence of ED-B + fibronectin synthesis in human tissues by non-radioactive RNA in situ hybridization. *Investigations on carcinoma, chronic inflammation and fibromatosis. Histochem Cell Biol* 1998;109:249–55.
3. Berndt A, Kosmehl H, Mandel U, Gabler U, Luo X, Celeda D, Zardi L, Katenkamp D. TGF beta and bFGF synthesis and localization in Dupuytren's disease relative to cellular activity, myofibroblast phenotype and oncofetal variants of fibronectin. *Pathol Res Pract* 1995;27:1014–20.
4. Borchardt B. Dupuytren'sche Kontraktur – Aktueller Stand in Forschung und Klinik. *Ther Umschau* 1995;52:52–7.
5. Brenner P, Sachse C, Reichert B, Berger A. Expression von diversen monoklonalen Antikörpern im Knoten- und Strangstadium des Morbus Dupuytren. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1996;28:322–7.
6. Dahmen G. Feingewebliche und submikroskopische Befunde beim Morbus Dupuytren. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1968;104:247–54.
7. Deutschmann A. Dupuytren'sche Kontraktur. *Med Klin* 1978;73:1288.
8. Dupuytren G. *Lecons orales de clinique chirurgicale faites a l'Hotel-Dieu de Paris*. Band I. Paris: Germer Bailliere, 1832:1.
9. Falter E, Mühlbauer E. Dupuytren'sche Kontraktur. Wann operieren? Konservative Vorbehandlung? *Fortschr Med* 1991;109:223–36.
10. Geldmacher J. Dupuytren'sche Kontraktur. 8. Symposium der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie. *Handchirurgie* 1970;1: Suppl:10.
11. Geldmacher J, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R. Dupuytren's disease. Berlin-Heidelberg: Springer, 1994:257–63.
12. Herbst M, Regler G. Dupuytren'sche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. *Strahlentherapie* 1986;161:143–7.
13. Hesselkamp J, Schulmeyer M, Wiskemann A. Röntgentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur im Stadium I. *Therapiewoche* 1981;31:6337–8.
14. Hueston JT, Tubiana R. Dupuytren's disease. Edinburgh-London: Livingstone, 1974.
15. Hueston JT. Dupuytren's contracture. Edinburgh-London: Livingstone, 1963.
16. Hueston JT. Dupuytren's contracture and occupation. *J Hand Surg* 1987; 12:657–8.
17. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born A, Sauer R. Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren, Indikation, Technik und Langzeitergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1997;173:27–35.
18. Kirby J. On an unusual affection of the penis. *Dublin Med Press* 1849; 22:210.
19. Kloen P, Jennings CL, Gebhardt MC, Springfield DS, Mankin HJ. Transforming growth factor beta: possible roles in Dupuytren's contracture. *J Hand Surg (USA)* 1995;20:101–8.
20. Kosmehl H, Berndt A, Katenkamp D, Mandel U, Bohle R, Gabler U, Celeda D. Unterschiedliche Expression von Varianten der Fibronectin-Verbindung, onkofetalen glykosylierten Fibronectin und Laminin Isoformen bei modularer palmarer Fibromatose (M. Dupuytren). *Pathol Res Pract* 1995;19: 1105–13.
21. Köhler AH. Die Strahlentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Radio-biol Radiother* 1984;25:851–3.
22. Lubahn JO, Lister D, Wolfe T. Fasciectomy of Dupuytren's disease, comparison between the open-palm technique and wound closure. *J Hand Surg* 1984;9-A:53–8.
23. Luck JV. Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41:635–64.
24. Lukacs S, Braun Falco O, Goldschmidt H. Radiotherapy of benign dermatoses. Indications, practice and results. *J Derm Surg Oncol* 1978;4:620–5.

25. McCash CR. The open palm technique in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1983;8:703-8.
26. McFarlane RM. The current status of Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1983;8:703-8.
27. McFarlane RM, McGrouther DA, Flint MH. Dupuytren's disease. Biology and treatment. *Hand Upper Limb Ser* 1990;5:201-39.
28. Meek RM, McLellan S, Crossan JF. Dupuytren's disease. A model of the mechanism of fibrosis and modulation by steroids. *J Bone Surg Br* 1999; 81:732-8.
29. Meinel A. Morbus Dupuytren: Formalpathogenese ohne Kontraktion und ein neues operationstaktisches Konzept (Kongressbericht). *Langenbecks Arch Chir* 1992;Suppl II:1292-4.
30. Millesi H. Zur Pathogenese und Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. Eine Studie an Hand von mehr als 500 Fällen. *Ergebn Chir Orthop* 1965; 11:51.
31. Millesi H. Dupuytren'sche Kontraktur. *Handchirurgie* 1981;1:1500-57.
32. Mohr WD, Wessinghage D. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R, eds. Dupuytren's disease. Berlin-Heidelberg: Springer, 1981:3-15.
33. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B. Late effects toxicity scoring: the soma scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1043-7.
34. Schink W. Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Med Klin* 1978;73:1371-9.
35. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie bei Morbus Dupuytren. *Strahlenther Onkol* 2001;2:74-81.
36. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB, Haase W, Gademann G, Hasenstein E. Radiotherapy of benign diseases: a pattern of care study in Germany. *Strahlenther Onkol* 1999;11:541-7.
37. Steinberg CL. Fibrositis (muscular rheumatism) including Dupuytren's contracture. A new method of treatment. *NY St J Med* 1947;47:1679.
38. Stiles PJ. Ultrasonic therapy in Dupuytren's contracture. *J Bone Jt Surg Br* 1966;48:452.
39. Talke M. Intraartikuläre Therapie mit Superoxid Dismutase (Orgotein) oder Kortison bei rheumathoiden und arthrotisch-entzündlichen Fingergelenksveränderungen. *Handchirurgie* 1984;16:59.
40. Tomasek JJ, Vaughan MB, Haaksma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin (USA)* 1999;15:21-34.
41. Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Evaluation chiffrée des déformations dans la maladie de Dupuytren. *Maladie du Dupuytren (monographies du G.E.M.)* Paris: Expansion Scientifique Française, 1966.
42. Viljanto JA. Dupuytren's contracture. A review. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3-A:155-76.
43. Vogt HJ, Hochschau L. Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. *MMW* 1980;122:125-30.
44. Weinzierl G, Flügel M, Geldmacher J. Fehlen der Effektivität der alternativ nichtchirurgischen Behandlungsverfahren bei Morbus Dupuytren. *Chirurg* 1993;64:492-4.
45. Wilutzky B, Berndt A, Katenkamp D, Kosmehl H. Programmed cell death in nodular palmar fibromatosis (Morbus Dupuytren). *Histol Histopathol* 1998; 13:67-72.
46. Yi IS, Johnson G, Moneim MS. Etiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin (USA)* 1999;15:43-51.
47. Yost J, Winter T, Fett C. Dupuytren's contracture. A statistical study. *Am J Surg* 1955;90:568-71.

Korrespondenzanschrift

Dr. Boris Adamietz
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität
Universitätsstraße 27
91054 Erlangen
Deutschland
Telefon (+49/9131) 853-2876, Fax -9335
E-Mail: boris.adamietz@strahlen.med.uni-erlangen.de