

Ocena skuteczności napromieniania rozciągniętego dłoniowego u pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena

Tomasz Latusek¹, Leszek Miszczyk^{1,2}, Grzegorz Gierlach³, Piotr Zając³

Wstęp. Choroba Dupuytrena jest zaburzeniem fibroproliferacyjnym o nieznannej etiologii. Objawia się postępującym przykurczem palców dłoni. Podstawową metodą leczenia jest postępowanie chirurgiczne. Wśród niechirurgicznych metod leczenia swoje miejsce znajduje m.in. radioterapia (RT). Celem pracy jest ocena skuteczności napromieniania rozciągniętego dłoniowego u pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena.

Materiał i metody. Analizą objęto grupę 117 pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena leczonych w Zakładzie Radioterapii w Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną Instytutu oraz Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich. Zebrano dane sprzed napromieniania oraz z wizyt kontrolnych, dotyczące palenia tytoniu oraz subiektywnej oceny efektu zastosowanego leczenia i powikłań po nim. Wszyscy chorzy byli napromieniani do dawki całkowitej 21 Gy podanej w 7 dawkach frakcyjnych.

Wyniki. Bezpośrednio po RT 35% chorych zgłaszało poprawę, u 58% odnotowano zatrzymanie procesu chorobowego, 7% chorych zgłosiło pogorszenie. W trakcie dalszej obserwacji u 7,5% chorych odnotowano pogorszenie stanu miejscowego, u 35% stagnację, u 57,5% poprawę stanu miejscowego. U 87,5% chorych nie odnotowano objawów ubocznych po RT, u 7,5% wystąpił niewielki rumień skóry, u 2,5% chorych powierzchowne łuszczenie naskórka, a 2,5% zgłaszało suchość dłoni.

Wnioski. Uzyskane wyniki pozwalają sformułować wniosek, że radioterapia rozciągniętego dłoniowego jest skuteczną metodą leczenia pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena oraz cechuje się niewielkim odsetkiem powikłań.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 3: 212–217

Słowa kluczowe: choroba Dupuytrena, radioterapia, przykurcz Dupuytrena

Wstęp

Choroba Dupuytrena (DD — *Dupuytren's disease*) jest zaburzeniem fibroproliferacyjnym o nieznannej etiologii [1, 2]. Objawia się postępującym przykurczem palców dłoni, który prowadzi do upośledzenia jej funkcji. Schorzenie to, pomi-

mo niepoznanej etiologii, notowane jest już od ok. 400 lat. Pierwszych opisów choroby dokonał Feliks Plater z Bazylei w roku 1614 [3, 4]. Uważał on, iż jest ona spowodowana skróceniem ścięgien zginaczy palców. Następnie Henry Cline około roku 1777 zaproponował fasciotomię jako spo-

¹Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Międzyośrodkowy Zespół Guzów Kości, Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej im. J. Daaba w Piekarach Śląskich i Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

³Oddział Chirurgii Ręki, Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej im. J. Daaba w Piekarach Śląskich

Artykuł w wersji pierwotnej:

Latusek T, Miszczyk L, Gierlach G, Zając P. An effectiveness evaluation of the palmar fascia irradiation of patients suffering from Dupuytren's disease. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 162–167.

Należy cytować wersję pierwotną.

sób leczenia choroby. Jednak nazwa choroby pochodzi od Guillaume'a Dupuytrena, który dokonał opisu jej przebiegu w roku 1831 [3, 4].

DD jest schorzeniem występującym stosunkowo rzadko; u 1–2% populacji. Najczęściej dotyczy ono mężczyzn [1, 3, 5, 6]. Dochodzi w nim do skrócenia i pogrubienia powięzi dłoniowej, co w konsekwencji prowadzi do trwałego i nieodwracalnego przykurczu zgięciowego palców [3, 7].

Czynniki ryzyka obejmują zarówno predyspozycje genetyczne, rasę, jak również płeć i wiek oraz czynniki środowiskowe. Czynniki genetyczne odgrywają pewną rolę w powstawaniu DD, jednak, podobnie jak patogeneza DD, nie są dobrze poznane. Sposób dziedziczenia wydaje się być heterogenny, najczęściej autosomalny dominujący ze zmienną penetracją, rzadziej autosomalny recesywny lub mitochondrialny. Badania genetyczne wykazały powiązanie DD z chromosomami [6, 8–10]. Aberracje genów uczestniczących w szlaku sygnałowym Wnt/beta-katenina wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie choroby [11].

Wraz z wiekiem rośnie prawdopodobieństwo wystąpienia choroby i jest ono wyższe u mężczyzn. Spośród czynników ryzyka środowiskowego autorzy wskazują na palenie tytoniu, spożycie alkoholu, uraz, cukrzycę, padaczkę i stosowanie leków przeciwdrgawkowych oraz narażenie na wibracje [3, 5–7, 12].

Choroba Dupuytrena jest schorzeniem o złożonym, nie do końca poznanym patomechanizmie. Powstanie przykurczów jest związane z zaburzeniami funkcjonowania tkanki łącznej. W procesie tym biorą udział zarówno komórki, jak i substancje biochemiczne, takie jak czynniki wzrostu oraz substancje uczestniczące w komórkowym przekazywaniu sygnałów [10, 13–15].

Fizjologicznie prawidłowo kontrolowana przebudowa macierzy pozakomórkowej odgrywa kluczową rolę w procesie szybkiej i skutecznej naprawy uszkodzonych tkanek. Pod koniec fizjologicznego procesu gojenia się rany miofibroblasty zanikają na drodze apoptozy, jednak w sytuacji zaburzenia kontroli tego procesu korzystne procesy przebudowy mogą prowadzić do deformacji narządów i utraty ich funkcji [13].

W DD dochodzi do niekontrolowanej i nadmiernej proliferacji fibroblastów oraz odkładania się kolagenu, głównie typu III i IV, jak również glikozaminoglikanów [3, 10, 14]. Molekularne mechanizmy leżące u podstawy choroby są słabo poznane. Zaburzenie stosunku metaloproteinaz (MMP) oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP) uważane jest za jeden z nich. Proteazy MMP-2 i MMP-14 wskazywane są jako kluczowe w tym procesie, a co za tym idzie, mogą one zostać wykorzystane jako markery lub też potencjalny cel terapeutyczny leków [9].

Cechą charakterystyczną DD jest występowanie guzków. Fibroblasty budujące guzki wykazują zwiększoną odpowiadź na obciążenia mechaniczne i większą kurczliwość.

Wiąże się to ze wzrostem stężenia MMP-1, -2, -9 oraz zmniejszeniem ekspresji TIMP [16].

Postuluje się również rolę naczyń krwionośnych w patogenezie DD. Komórki proliferujące znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń i zlokalizowane są głównie w warstwie miofibroblastów. W sąsiedztwie małych naczyń krwionośnych obserwuje się obecność zwiększonej ilości czynników wzrostu, które stymulują proliferację, co w połączeniu z korzystną kompozycją macierzy pozakomórkowej zapewnia środowisko podtrzymujące proliferację [17]. Według najnowszych doniesień wiodącą rolę w patomechanizmie powstania przykurczu ścięgien pełnią miofibroblasty [12, 18]. Sugeruje się, że wapń odgrywa kluczową rolę nie tylko w mechanizmie skurczu miofibroblastów, ale również w procesie wewnątrz i zewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów [13]. Wśród innych zaburzeń przekazywania sygnałów należy wymienić zaburzenie szlaku Wnt/beta-katenina [11].

Zmiany w DD zlokalizowane są wzdłuż linii podłużnych napięć na ręce [3, 19, 20]. Spowodowane są one skróceniem struktury rozciągnięta dłoniowego. Zmiany dotyczą najczęściej kolejno palca V, IV, III, a następnie kciuka i wskaziciela [21, 22]. Obejmują obie ręce najczęściej z asymetrycznym nasileniem objawów [23, 24]. W konsekwencji prowadzi to do trwałego przykurczu palców, a nawet do deformacji stawów śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych. Przebieg choroby możemy podzielić na trzy fazy: początkową — w której obrazie dominują guzki, fazę inwolucji — różnicowania komórek w kierunku miofibroblastów oraz fazę rezydualną, w której są obecne włókna kolagenowe [1, 2, 25, 26].

Podstawową metodą leczenia jest postępowanie chirurgiczne. Spośród niechirurgicznych metod leczenia przykurczów wymienia się leczenie farmakologiczne, leczenie ultradźwiękami, fizykoterapię, a także radioterapię (RT). W piśmiennictwie znaleźć można również informację o zastosowaniu metod eksperymentalnych, np. iniekcji kolagenazy *Clostridium histolyticum*, chociaż długoterminowe bezpieczeństwo i szybkość nawrotu dolegliwości po zastosowaniu tej procedury wymagają dalszej oceny [14].

Wśród najnowszych doniesień z literatury zainteresowanie radioterapią schorzeń nienowotworowych, w tym DD, ciągle rośnie [27, 28]. Zastosowanie napromieniania i wykorzystanie działania antyproliferacyjnego i przeciwzapalnego promieniowania jonizującego jest powszechnie znane i stało się elementem interdyscyplinarnego leczenia między innymi choroby Dupuytrena [1, 2, 25, 26]. Skuteczność RT zależy od fazy choroby i jest największa w jej wczesnym etapie [1, 2, 25, 26].

Spośród schematów napromieniania w piśmiennictwie opisywane jest zastosowanie napromieniania z użyciem dawki frakcyjnej 2–3 Gy do dawki całkowitej 15–21 Gy. Można wyróżnić dwa najczęściej stosowane schematy frakcyj-

nowania dawki promieniowania: w 7 frakcjach do dawki całkowitej 21 Gy lub w 5 frakcjach do dawki całkowitej 15 Gy w dwóch seriach [25, 26, 28].

Celem pracy jest ocena skuteczności i pojawiających się powikłań po napromienieniu rozciągnięta dłoniowego u pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena.

Materiał i metody

Materiał

Analizą objęto 117 chorych napromienianych w latach 2011–2015 w Zakładzie Radioterapii w Gliwicach. Badana grupa składała się z 78 mężczyzn i 39 kobiet chorych na chorobę Dupuytrena, będących w fazie guzkowej oraz w fazie przykurczu DD. Chorzy włączeni do badania byli napromieniani do dawki całkowitej 21 Gy podanej w 7 dawkach frakcyjnych. W procesie przygotowania leczenia u wszystkich chorych wykonano unieruchomienie termoplastyczne w celu stabilizacji oraz tomografię komputerową do planowania leczenia (ryc. 1 i 2).

Wiek chorych zawierał się w przedziale od 30 do 82 lat (średnia 61, mediana 62). Przed zastosowaną RT 35 chorych nie zgłaszało żadnych dolegliwości, u 7 chorych zaobserwowano obrzęk, 20 chorych zgłaszało ograniczenie ruchomości, u 3 chorych pojawiło się uczucie ściągania, u jednego chorego trudności w ściskaniu, u 24 chorych pojawiał się ból, a u 9 drętwienie. 61,5% chorych miało przykurcz. U 54% chorych zajęte były obie dłonie. 74% chorych miało guzki.

58% chorych paliło papierosy w ciągu dotychczasowego życia. Podczas leczenia paliło papierosy 20% chorych.

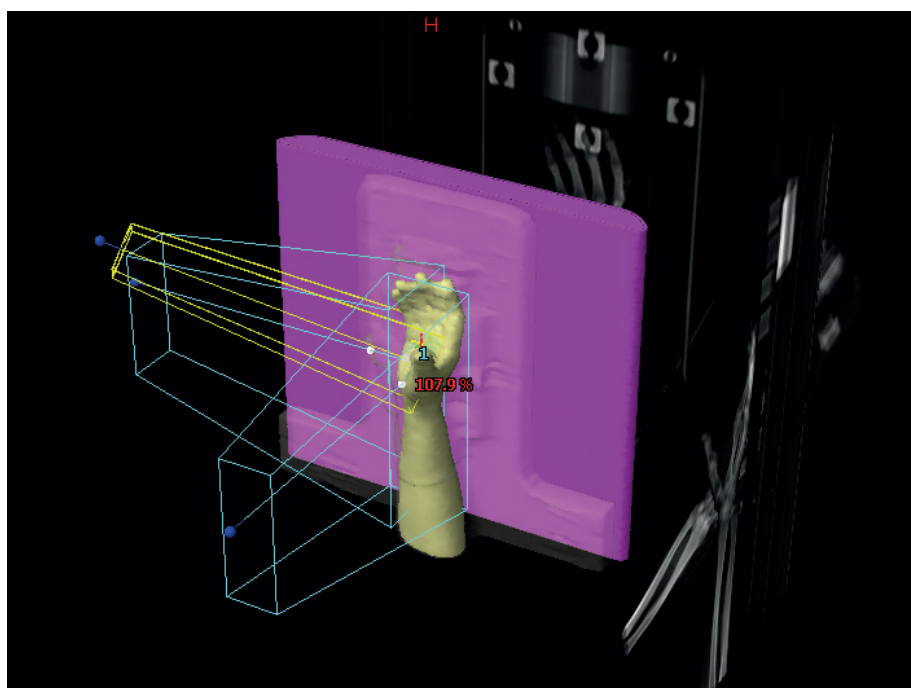
84% chorych nie było wcześniej (przed zastosowaniem RT) leczonych, 1% chorych był uprzednio poddany laseroterapii, 13% chorych było leczonych operacyjnie, 1% — ultradźwiękami, a u 1% stosowano wcześniej sterydoterapię w formie iniekcji miejscowych. Podczas RT chorzy nie byli poddawani innemu leczeniu.

Kontrola chorych, podczas której następowała ocena efektów zastosowania RT, następowała po różnym czasie (M = 4,8 miesiąca; SD ± 6,11). Wzięto pod uwagę pierwszą kontrolę chorego. Najkrótszy czas, jaki upłynął od zakończenia RT do momentu kontroli, to jeden miesiąc, najdłuższy — 34 miesiące.

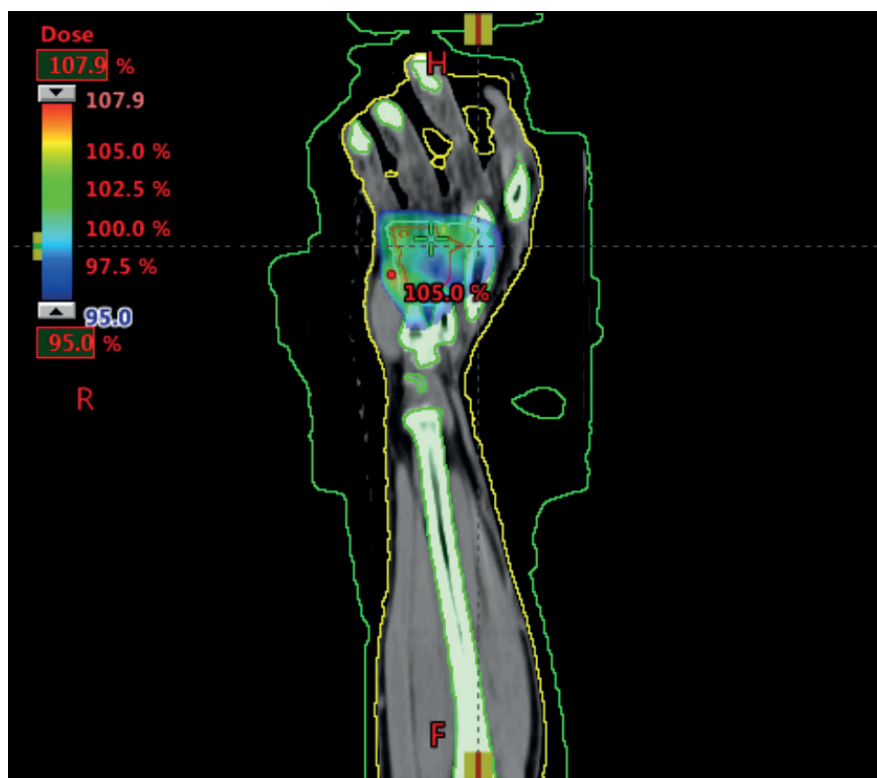
Metody

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną Instytutu Onkologii w Gliwicach oraz Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich.

Zebrano dane sprzed napromieniania oraz z wizyt kontrolnych, dotyczące palenia tytoniu w wywiadzie, aktualnego palenia tytoniu, dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji ręki i ograniczenia ruchomości, przebytego leczenia oraz subiektywnej oceny zastosowanego leczenia i powikłań po nim. Ze względu na retrospektywny charakter analizy niemożliwe było zastosowanie skali według Tubiany, ponieważ większość chorych nie była oceniana według niej podczas kontroli. Chorzy włączeni do badania byli na wczesnych etapach DD, stąd też zasadna wydaje się ocena skuteczności radioterapii w ich leczeniu. Na podstawie danych znajdujących się w historiach choroby oceniono skuteczność za-



Rycina 1. Trójwymiarowa rekonstrukcja dłoni chorego ustabilizowanej w pozycji terapeutycznej



Rycina 2. Rozkład dawki w obszarze tarczowym. Przekrój czołowy dłoni chorego

stosowanej RT — zmiany w zakresie funkcji ręki, obecności przykurczu oraz ewentualnych pojawiających się nowych dolegliwości — objawów ubocznych po leczeniu. Poprawę określono jako zmniejszenie się wielkości guzków, zmniejszenie się przykurczu lub poprawę funkcji dłoni.

Do celów analizy statystycznej użyto testu t-Studenta. Sprawdzano związki pomiędzy paleniem tytoniu uważanym za czynnik ryzyka choroby, a zgłaszanymi dolegliwościami oraz obecnością przykurczu. Porównywano również różnice w zakresie objawów choroby przed RT i po RT. W sumie przeanalizowano dokumentację 117 chorych.

Wyniki

Informacje pochodzące z przynajmniej jednej kontroli były dostępne u 117 chorych. Podczas analizy materiału odnotowano, iż część chorych nie zgłosiła się do kolejnej kontroli bądź zgłosiła się w czasie innym niż wyznaczony.

Bezpośrednio po zastosowanej RT poprawa nastąpiła u 35% chorych, u 58% stan miejscowy był stabilny, a 7% chorych zgłosiło pogorszenie stanu miejscowego. W trakcie okresu obserwacji u 57,5% chorych odnotowano poprawę stanu miejscowego, u 35% chorych stagnację stanu miejscowego, u 7,5% chorych odnotowano pogorszenie stanu miejscowego.

U chorych, których kontrola miała miejsce później ($M = 6,6$ miesiąca), częściej obserwowano (nieznamienne statystycznie) poprawę stanu miejscowego ($t = -1,73$;

$p = 0,9$) aniżeli u chorych, u których nie obserwowano poprawy (M czas kontroli = 2,86 miesiąca).

U 87,5% chorych nie wystąpiły dolegliwości skórne po zastosowanej RT, 7,5% miało skórę zaczerwienioną, 2,5% chorych — powierzchowne łuszczenie się naskórka, 2,5% chorych zgłaszało suchość dłoni. Chorzy, u których zaobserwowano poprawę stanu zdrowia w dniu wypisu byli młodsi ($M = 59,3$ roku; $SD \pm 8,9$) od chorych, u których nie zaobserwowano poprawy ($M = 63,7$ roku; $SD \pm 10,3$).

Porównanie grupy chorych palących i niepalących w zakresie stanu zdrowia po RT nie wykazało istotnych różnic ($p > 0,05$). Dotyczyło to zarówno chorych niepalących aktualnie, ale palących w przeszłości, jak i aktywnych palaczy ($p > 0,05$).

Dyskusja

Ze względu na nieznaną etiologię oraz złożony charakter skuteczne leczenie przyczynowe choroby Dupuytrena nie jest w chwili obecnej możliwe. Aktualnie stosowane leczenie ma charakter objawowy. Wiodącą rolę w leczeniu DD odgrywa nadal leczenie chirurgiczne jednak nie jest ono leczeniem pozbawionym wad, gdyż zabieg operacyjny związany jest z ryzykiem powikłań — sięga ono około 20% [3, 29–31]. Należy zwrócić uwagę zarówno na powikłania śródoperacyjne, takie jak uszkodzenie nerwów czy naczyń krwionośnych, jak i powikłania dotyczące okresu pooperacyjnego, jak martwica skóry czy krwiak, oraz powikłania

późne, które mogą powstać na skutek braku rehabilitacji lub niewłaściwego jej prowadzenia [3, 30–32].

Oprócz oceny ryzyka powikłań kolejnym istotnym problemem dotyczącym leczenia DD jest nawrotowy charakter choroby. Nawet zastosowanie leczenia operacyjnego nie wyklucza możliwości nawrotu choroby. Jest on obserwowany, według różnych doniesień, w 26–80% przypadków [3, 29–31].

Wśród pozostałych metod leczenia DD swoje miejsce znajduje radioterapia. Pomimo że napromienianie rozciągniętego dłoniowego nie stanowi podstawowego sposobu postępowania, jest ono uznana i stosowaną metodą, szczególnie we wczesnym etapie DD [1, 2, 25, 26]. Wykorzystuje się efekt przeciwdziałający i antyproliferacyjny RT. W analizowanym materiale większość chorych nie była operowana ani leczona innymi metodami przed zastosowaniem RT — chorzy leczeni wcześniej innymi metodami zakończyli leczenie przed RT. Zostali oni skierowani do RT ze względu na brak skuteczności zastosowanego wcześniej leczenia. Również początkowa ocena stanu zdrowia chorych włączonych do badania miała miejsce po leczeniu metodami innymi niż RT, stąd do poprawy stanu zdrowia i niepogorszenia (stagnacja) przyczyniło się zastosowanie RT.

Uzyskane dane należy uznać za częściowo zgodne z informacjami z literatury na temat DD. Wprawdzie w zakresie epidemiologii, jak i czynników ryzyka uzyskano obraz zbieżny z doniesieniami innych autorów na ten temat [5, 6], jednak samo występowanie danego czynnika ryzyka w badanej grupie nie powinno stanowić o jego roli w powstawaniu choroby. W odniesieniu do czynników ryzyka rozwoju DD spośród wymienianych w piśmiennictwie, zwrócono uwagę na palenie tytoniu [3, 5–7, 12]. W analizowanym materiale ponad połowa chorych paliła, jednak nie stwierdzono istotnego związku palenia z przebiegiem choroby, a także odpowiedzią na stosowane leczenie. Dotyczyło to zarówno chorych niepalących aktualnie, ale palących w przeszłości, jak i aktywnych palaczy.

W niniejszym badaniu ocena skuteczności RT miała charakter subiektywny. U większości chorych podczas kontroli nie zaobserwowano progresji choroby (58% chorych), u 35% chorych zaobserwowano poprawę funkcji dłoni. Radioterapia chorych na DD wydaje się więc skuteczną metodą leczenia. Jedynie 7% chorych zgłosiło pogorszenie funkcji dłoni po zastosowaniu RT. Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności są zbieżne z najnowszymi doniesieniami z literatury na ten temat [37]. U tych chorych przykurcz postępował stopniowo, ograniczając funkcję dłoni lub zwiększały się wymiary guzków.

Spośród pozostałych analizowanych parametrów zaobserwowano nieznaczną różnicę pomiędzy wiekiem chorych a odpowiedzią na zastosowaną RT. Chorzy, u których odnotowano poprawę, byli młodsi od chorych, u których nie

obserwowano poprawy. Zaobserwowana różnica wydaje się być zbyt mała, aby na jej podstawie wyciągać wnioski co do skuteczności RT w leczeniu DD w zależności od wieku chorych.

Odczyn skórny po zastosowanej radioterapii pojawił się jedynie u 12,5% chorych — u 87,5% nie odnotowano zmian skórnych, co świadczy o niskiej toksyczności zastosowanego leczenia.

Pomimo długoletniej historii wykorzystania radioterapii w leczeniu chorób nienowotworowych, zastosowanie leczenia promieniami w tej grupie chorób nadal wzbudza kontrowersje i niepokój. Obawy dotyczą przede wszystkim ryzyka wystąpienia nowotworów wtórnych, szczególnie w grupie młodszych chorych, u których spodziewany czas przeżycia jest długoletni. Jednak interpretacja tych danych ze względu na różnice w technice napromieniania w odniesieniu do dzisiejszej praktyki klinicznej jest problematyczna. Nowoczesne metody radioterapii z wykorzystaniem stabilizacji chorego i precyzyjnego wyznaczenia obszaru tarczowego w oparciu o tomografię komputerową zapewniają wysoką precyzję podania dawki i ochronę tkanek zdrowych [33, 34]. Aktualnie odpowiednie wytyczne określają wskazania i strategię leczenia promieniami chorób nienowotworowych [36–38]. Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Komisji Ochrony Radiologicznej częstość występowania nowotworów w wyniku oddziaływania promieniowania jonizującego wzrasta liniowo i wynosi około 5,5% na 1 dawkę Sv [39, 40]. Według Broerse'a ryzyko wystąpienia nowotworu wtórnego po zastosowanej w leczeniu chorób nienowotworowych radioterapii u młodych chorych jest niskie i wynosi 0,3–0,7% [41].

W analizowanej grupie nie odnotowano przypadków wystąpienia nowotworów wtórnych po zastosowanym leczeniu promieniami.

Wnioski

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie wniosku, że radioterapia rozciągniętego dłoniowego jest skuteczną metodą leczenia pacjentów cierpiących na chorobę Dupuytrena, szczególnie na wczesnym etapie choroby, oraz cechuje się niewielkim odsetkiem powikłań. Na podstawie uzyskanych wyników zaobserwowano, że chorzy, u których odnotowano poprawę funkcji dłoni, byli kontrolowani w późniejszym terminie (ok. 6 miesięcy). Wydaje się to istotną informacją z punktu widzenia organizacji procesu kontroli pacjentów po RT.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Tomasz Latusek

Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice

e-mail: Tomasz.Latusek@io.gliwice.pl

Otrzymano: 26 października 2016 r.

Przyjęto do druku: 29 maja 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Seegenschmiedt MH, Micke O, Niewald M i wsp. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders: part III: hyperproliferative disorders. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 541–548.
2. Adamietz B, Keilholtz L, Gruenert J i wsp. Radiotherapy in early stage Dupuytren's disease. Long-term results after a median follow-up period of 10 years. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 604–610.
3. Kobus K, Wójcicki P, Dydymyński T i wsp. Evaluation of treatment results of patients with Dupuytren's contracture — our clinical experience. *Ortopedia Traumatol Rehabilit* 2007; 9: 134–140.
4. Elliot D. The early history of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 1–19.
5. Ross DC. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 53–62.
6. Yi IS, Johnson G, Moneim MS. Etiology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 43–51.
7. Rayan GM. Dupuytren disease: Anatomy, pathology, presentation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 189–198.
8. Michou L, Lermusiaux JL, Teysseidou JP i wsp. Genetics of Dupuytren's disease. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 7–12.
9. Wilkinson JM, Davidson RK, Swingle TE i wsp. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 897–905.
10. Tomasek JJ, Vaughan MB, Haakma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 21–34.
11. Ten Dam EJ, van Beuge MM, Bank RA i wsp. Further evidence of the involvement of the Wnt signaling pathway in Dupuytren's disease. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 33–40.
12. Shih B, Bayat A. Scientific understanding and clinical management of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 715–726.
13. Follonier Castella L, Gabbiani G, McCulloch CA i wsp. Regulation of myofibroblast activities: Calcium pulls some strings behind the scene. *Exp Cell Res* 2010; 316: 2390–2401.
14. Ratajczak K, Augoff K, Gosk J i wsp. Lactate dehydrogenase isoenzymes in Dupuytren's contracture. *Adv Clin Exp Med* 2007; 16: 205–211.
15. Badalamente MA, Hurst LC. The biochemistry of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 35–42.
16. Verhoekx JS, Beckett KS, Bisson MA i wsp. The mechanical environment in Dupuytren's contracture determines cell contractility and associated MMP-mediated matrix remodeling. *J Orthop Res* 2013; 31: 328–334.
17. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K i wsp. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 144. DOI: 10.1186/s13075-015-0661-y.
18. Musumeci M, Vadala G, Russo F i wsp. Dupuytren's disease therapy: targeting the vicious cycle of myofibroblasts? *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1677–1687.
19. Hueston J. Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Br]* 1993; 18: 806.
20. Forsman M, Kallioinen L, Kallioinen M i wsp. Dupuytren's contracture; increased cellularity — proliferation, is there equality? *Scand J Surg* 2005; 94: 71–75.
21. Kobus K, Wójcicki P, Dydymyński T i wsp. Ocena wyników leczenia chorych z przykurczem Dupuytręna w oparciu o analize materiału własnego. *Ortopedia Traumatol Rehabilit* 2007; 9: 134–140.
22. Bednarek M, Trybus M, Pokrowiecki W i wsp. Ocena wpływu operacyjnego leczenia przykurczu Dupuytręna na poprawę funkcji ręki w oparciu o badania przeprowadzone z zastosowaniem kwestionariusza DASH (*Disability of the Arm, Shoulder and Hand*) — doświadczenia własne. *Przegl Lek* 2013; 70: 893–899.
23. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Haase W i wsp. Radiotherapy of non-malignant diseases: principles and recommendations. *Röntgenpraxis* 2000; 52: 371–377.
24. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD i wsp. Radiotherapy in the early stage of Dupuytren's disease. The indications, technic and long-term results. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27–35.
25. Seegenschmiedt MH. Morbus Dupuytren /Morbus Ledderhose. W: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR i wsp. (eds.) *Radiotherapy for non-malignant disorders: Contemporary concepts and clinical results*. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 2008: 161–191.
26. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpuetz M i wsp. Long-term outcome of radiotherapy for early stage Dupuytren's disease: a phase III clinical study. W: Eaton C, Seegenschmiedt MH, Bayat A i wsp. (eds.) *Dupuytren's disease and related hiperproliferative disorders: principles, research, and clinical perspectives*. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 2012: 349–371.
27. Ott O, Hertel S, Gaipf US i wsp. The Erlangen dose optimization trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. Long-term results. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 349–398.
28. Ott O, Jeremias C, Gaipf US i wsp. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 671–675.
29. Mafi R, Hindocha S, Khan W. Recent surgical and medical advances in the treatment of Dupuytren's disease. A systematic review of the literature. *Open Orthop J* 2012; 6 (M9): 77–82.
30. Freeman AG. Topical treatment for Dupuytren's contracture. *Lancet* 1995; 345: 382.
31. Armstrong JR, Hurren JS, Logan AM. Dermofasciectomy in the management of Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 90–94.
32. Boyer MI, Gelberman RH. Complications of the operative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999; 15: 161–166.
33. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R i wsp. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 224–233.
34. Mazonakis M, Damilakis J. Cancer risk after radiotherapy for benign diseases. *Phys Med* 2017; p II: S1120-1797: 30015-30017. doi.10.1016/j.ejmp.2017.01.014.
35. Winkfield KM, Bazan JG, Gibbs IC i wsp. Nonmalignant diseases. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA i wsp. (eds.) *Perez and Brady's principles and practice in radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1729–1751.
36. Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150080.
37. Leer JW, Van Houtte P, Seegenschmiedt H. Radiotherapy of non-malignant disorders: where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83: 175–177.
38. Taylor R, Hatfield P, McKewon S i wsp. *A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumours*. London: The Royal College of Radiologists, 2015.
39. Reichl B, Block A, Schafer U i wsp. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders. Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 701–709.
40. Authors on behalf of ICRP, Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M i wsp. ICRP publication 118: ICRP statement on the tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*; 2012; 41: 1–322.
41. ESTRO-EORTC Meeting on Radiation for Benign Disease: Current Status and Possible Perspectives. Brussels, Belgium, 10–13 Oct. 1999. Abstracts. *Radiother Oncol* 1999; 53 (Suppl 1): S1–37.