

University of Groningen

Splenic dissemination of hodgkin's disease

Halie, Martin Rudolf

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1977

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Halie, M. R. (1977). *Splenic dissemination of hodgkin's disease*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Summary and conclusions.

A variety of abnormal cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease has been described in the literature. Apart from Sternberg-Reed cells none of these cells can be considered as typical for the disease. In smears of leukocyte concentrates from the peripheral blood of Hodgkin patients an increase of abnormal monocytes and basophilic immunoblasts was found, together with occasional Sternberg-Reed cells and a special type of moderately basophilic blast like cells. The presence of the last cells corresponded with the involvement of the spleen by the disease, as shown on histological examination after laparotomy with splenectomy. In the small number of patients of the first study (Chapter I), these cells were described as 'atypical for Hodgkin's disease, for they had not been found in other diseases. Reports in the literature and extension of our own investigations have shown that these cells on morphological criteria alone could not be considered as cells typical for Hodgkin's disease. In a collaborative study with the Haematology group of the University of Ghent, Belgium, the close correlation between the presence of these cells and invasion of the spleen or bone marrow could be confirmed in a large group of patients (Chapter III).

The moderately basophilic blast like cells and/or the Sternberg-Reed cells are found to be reliable parameters of haematogenic dissemination or multicentric origin of the disease. Although splenic involvement was recognized as a high risk factor for liver invasion the role of the spleen in the dissemination pattern has not been adequately recognized. It has to be emphasized that it probably is the first manifestation of generalized disease. This has to be taken into account for the choice of therapy. This view is supported by the results of therapy in our investigations. In the first series of patients in 11 out of 12 cases with signs of haematogenous disseminated disease, the intended curative radiotherapy was followed within two years by failure (Chapter II). The twelfth patient had a recurrence of disease after four years. Particularly in stage III according to the Ann Arbor clinical classification the outcome of radiotherapy with a curative intent proved to be unpredictable. A division in localized (this is: confined to lymph nodes) and disseminated disease (this is: with involvement of spleen and/or parenchymatous organs) predicted the possibility of cure by radiotherapy (Chapter III). Shipley et al. stated that for only 15% of patients with splenic involvement this implied undetected extranodal disease, while in the majority (85%) the prognosis was similar to patients

without splenic involvement. This statement is surprising because their patients with splenic disease demonstrated significant differences with the other group in respect to a shorter relapse interval, more extranodal relapses and a higher rate of relapses. In the series of Somers et al. and of the British Lymphoma group the results indicated even more clearly that radiotherapy alone was insufficient for curative treatment of patients with Hodgkin's disease classified as stage III when the spleen was involved.

In view of this special role of the spleen in the dissemination of Hodgkin's disease this organ was investigated for additional information about the mode of spread. Use of Zenker's formol solution and Brachet's stain for biopsies of splenic tissue (2 x 2 cm) is especially suited for study of the immune response regions.

In accordance with the few observations in the literature evidence was found in our material that Hodgkin's disease in the spleen always begins in the white pulp. In contrast to a recent publication of Yam and Li involvement seems to begin in the follicle or in the region between follicle and periarteriolar lymphocyte sheath (p.a.l.s.). A primary localisation in the p.a.l.s. alone was not encountered (Chapter IV). On the basis of these data it is considered unlikely that involvement of the spleen takes place by a retrograde lymphatic spread. Haematogenous infiltration of malignant cells is a possibility only if these cells can respond to a homing principle. Another alternative for the mode of spread is a "de novo" origin of Hodgkin foci either due to one or more disease inducing agents or the promotion by local circumstances. In this last case a T against T-cell interaction appears improbable if the foci arise indeed in the follicle.

On the nature of the Sternberg-Reed cells can be speculated in view of their localisation that they descend from so-called antigen-trapping cells. But this study did not reveal data to refute the possibility of a B-cell lymphocytic nature of the Sternberg-Reed cells as reported by Leech, Taylor and others.

Samenvatting en conclusies.

Er zijn verschillende soorten abnormale cellen in uitstrijkpreparaten van het perifere bloed van patienten met de ziekte van Hodgkin beschreven. Hiervan kunnen alleen de Sternberg-Reed cellen als typisch voor de ziekte beschouwd worden. Eigen onderzoek van leukocytenconcentraten bij deze patienten volgens een gewijzigde methode van Stoffberg liet een toename zien

van abnormale monocyten en basofiele immunoblasten. Daarnaast werden sporadisch Sternberg-Reed cellen aangetroffen en in een aantal gevallen nog niet eerder beschreven matig basofiele blastachtige cellen. Er was een duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van deze laatste celsoort en de histologisch aantoonbare Hodgkinhaarden in de milt. In Hoofdstuk I is bij het onderzoek van een relatief gering aantal patienten de betreffende celsoort beschreven als typisch voor Morbus Hodgkin. Zij werden bij andere patienten tot dan niet waargenomen. Waarnemingen in de literatuur beschreven en uitbreiding van het eigen onderzoek heeft inmiddels aangetoond, dat op morfologische gronden alleen deze cellen niet als typisch voor de ziekte van Hodgkin beschouwd mogen worden. De nauwe correlatie tussen de aanwezigheid van de matig basofiele cellen in het perifere bloed en de haarden in de milt of het beenmerg bij Hodgkin patienten bleef gehandhaafd in een onderzoek van circa 130 patienten, verricht in samenwerking met de afdeling Haematologie van de Universiteit van Gent, België (Hoofdstuk III).

Deze cellen en de Sternberg-Reed cellen kunnen beschouwd worden als betrouwbare parameters voor een haematogene disseminatie c.q. een multicentrisch optreden van de ziekte. Hoewel er reeds eerder op gewezen was dat haarden in de lever alleen voorkomen wanneer ook de milt is aangetast, heeft dit niet geleid tot een juist waarden van deze speciale rol van de milt bij de disseminatie. Met nadruk wordt erop gewezen, dat invasie van de milt gezien moet worden als mogelijk de eerste uiting van het gegeneraliseerd raken van de ziekte. Hiermee moet dan ook rekening gehouden worden bij het vaststellen van de therapie. Deze inzichten worden gesteund door de resultaten van de behandeling van de patienten in ons onderzoek. Bij de eerste serie traden na als curatief bedoelde radiotherapie binnen twee jaar bij 11 van 12 gevallen met tekenen van haematogene disseminatie recidieven op (Hoofdstuk II). De twaalfde patient kreeg na 4 jaar opnieuw activiteit van de ziekte van Hodgkin. Wanneer de klinische klassificatie van de Ann Arbor conferentie werd gebruikt, bleken in het bijzonder bij patienten met stadium III de resultaten van als curatief bedoelde radiotherapie onvoorspelbaar. Een verdeling in gelocaliseerde (= beperkt tot alleen de lymfeklieren) en gedissemineerde ziekte (= met Hodgkinhaarden in de milt of in parenchymateuze organen) geeft een betere overeenkomst tussen de verwachte en de werkelijke resultaten van de bestraling (Hoofdstuk III).

Door Shipley en medewerkers werd gesteld, dat bij slechts 15% van de patienten waarbij de milt mede was aangedaan, dit inhield dat er niet

waargenomen extranodale localisaties waren. De meerderheid (85%) zou echter eenzelfde prognose hebben als de patiënten zonder haarden in de milt. Uit hun resultaten blijkt echter wel, dat er een significant verschil bestond tussen beide groepen voor wat betreft de duur van de ziektevrije periode en het totale zowel als extranodale aantal van recidieven. De mededelingen van Somers et al. en van de Britse Lymfomen groep geven nog duidelijker aan dat de resultaten van radiotherapie alleen onvoldoende zijn voor een curatieve behandeling van stadium III geklassificeerde patiënten met Hodgkinhaarden in de milt.

Gezien de bijzondere betekenis, die de milt blijkt te hebben voor de disseminatie van de ziekte van Hodgkin, werd dit orgaan verder onderzocht om meer gegevens te verkrijgen over de wijze van verspreiding van de ziekte. Speciaal de gebieden in miltbiopten van 2 x 2 cm, die betrokken zijn bij de immunologische reacties, kunnen goed bestudeerd worden met behulp van Zenker's formol fixatie en de kleuring volgens Brachet.

In overeenstemming met enkele waarnemingen in de literatuur werden ook in ons materiaal aanwijzingen gevonden, dat de ziekte van Hodgkin in de milt altijd begint in de witte pulpa. In tegenstelling echter tot een recente publicatie van Yam and Li lijkt de aandoening te beginnen in de follikel of in de zone tussen de follikel en de peri-arteriolaire lymfocytenschede (p.a.l.s.). Een primaire localisatie in deze p.a.l.s. werd niet waargenomen (Hoofdstuk IV). Op grond van deze gegevens is het onwaarschijnlijk dat aandoening van de milt bij de ziekte van Hodgkin plaats vindt via een retrograde verspreiding door de lymfevaten. De haematogene infiltratie door maligne cellen is slechts een mogelijkheid wanneer deze cellen daarbij gevolg geven aan een "homing" principe. Een andere mogelijkheid voor de verspreiding van de ziekte is tenslotte nog het "de novo" ontstaan van ziektehaarden, hetzij als gevolg van inductie door een of meerdere agentia, hetzij door bevordering van dit ontstaan door locale omstandigheden, zoals b.v. een abnormale immunologische reactie. In dit laatste geval lijkt met name de T tegen T-cel reactie onwaarschijnlijk indien de Hodgkinhaarden werkelijk in de follikel ontstaan.

Gezien de waarnemingen over localisatie van Sternberg-Reed cellen kunnen over de aard en afkomst van deze cellen verschillende veronderstellingen gemaakt worden. De gegevens over een B-lymfocyt karakter zoals beschreven door Leech, Taylor en anderen kunnen door ons onderzoek niet voldoende weersproken worden. Zeer recente waarnemingen echter over de aanwezigheid

van verschillende ketens van immuunglobulinen in Sternberg-Reed cellen laten de mogelijkheid open, dat deze cellen van de zgn. "antigen-trapping cells" (Nossal en Ada, Veldman) afstammen.

8098
 87

derheid (85%) zou echter
 haarden in de milt. Uit
 ficant verschil bestond
 de ziektevrije periode
 dieven. De mededelingen
 even nog duidelijker
 ldoende zijn voor een
 rde patienten met
 jkt te hebben voor de
 gaan verder onderzocht
 rspreiding van de ziekte.
 ie betrokken zijn bij de
 den met behulp van
 het.
 e literatuur werden ook
 te van Hodgkin in de milt
 chter tot een recente
 ginnen in de follikel of
 re lymfocytenschede
 s. werd niet waargenomen
 waarschijnlijk dat
 ats vindt via een
 togene infiltratie door
 ze cellen daarbij
 ogelijkheid voor de
 novo" ontstaan van
 een of meerdere agentia,
 omstandigheden, zoals
 atste geval lijkt met
 n de Hodgkinhaarden
 nberg-Reed cellen kunnen
 e veronderstellingen
 xter zoals beschreven
 eek niet voldoende
 over de aanwezigheid