

**ÇOCUKLARDA LENFANJİOM TEDAVİSİNDE OK-432 KULLANIMI SONUÇLARIMIZ****Barlas ETENSEL<sup>1</sup>, Sezen ÖZKISACIK<sup>1</sup>, Günyüz TEMİR<sup>2</sup>, Aytaç KARKINER<sup>2</sup>, Yeşim EDİRNE<sup>2</sup>, Mesut YAZICI<sup>1</sup>, İrfan KARACA<sup>2</sup>, Harun GÜRSOY<sup>1</sup>****ÖZET**

**Amaç:** Lenfanjiomlarda önceki yıllarda tedavinin temeli cerrahi rezeksiyonda fakat belirgin yara izi, yüksek nüks ve organ hasarları gibi önemli komplikasyonlarla karşılaşılıyordu. Son yıllarda alternatif tedavi olarak sklerozan madde OK-432 kullanımı ön plandadır. İki ayrı çocuk cerrahisi merkezinde OK-432 skleroterapisi ile tedavi gören olgu serimizi sunuyoruz.

**Hastalar ve yöntem:** 1999-2004 yılları arasında iki ayrı çocuk cerrahisi merkezinde OK-432 enjeksiyonu ile tedavi gören olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** 5 yıllık bu dönemde 8 çocuk OK-432 ile skleroterapi uygulanarak tedavi edildi. 6 çocukta servikal bölgede, bir çocukta aksilla ve bir çocukta inguinal bölgede lenfanjiom saptandı. Olgularımıza ortalama 3 enjeksiyon uygulandı. OK-432 uygulaması sırasında en büyük kistin saptanması, aspirasyon ve enjeksiyon için ultrasonografiden faydalanıldı. Makrokistik lezyonlarda başarı yüz güldürücü iken mikrokistik ve miks yapılı lezyonlarda başarı düşüktü.

**Sonuç:** OK-432 ile skleroterapi lenfanjiomlarda özellikle makrokistik olanlarda güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir. OK-432 tam yanıt alınamayan olgularda lezyon çevresinde fibrozis yaratmadığı için daha sonra yapılacak olan cerrahi işlemi güçleştirmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, lenfanjiom, skleroterapi, OK-432

**OK-432 Treatment Results of Lymphangiomas in Children****SUMMARY**

**Objective:** Surgery has previously been the mainstay of treatment for lymphangiomas but has attendant problems of marked scarring, high chance of recurrence and potential tissue damage. In recent years alternative management for these lesions involves the intralesional injection of OK-432. We present our series of lymphangiomas treated in two different pediatric surgery centers with OK-432 sclerotherapy.

**Patients and method:** A retrospective chart review was carried out of children undergoing intralesional OK-432 therapy from two Pediatric Surgery Centers between the years 1999-2004.

**Results:** Eight children underwent OK-432 therapy requiring mean three injections each. Six children had lesions involving in the neck, one involved axilla and one child had an inguinal lesion. Ultrasound was used to localize the major cyst for aspiration and injection. Macrocystic lesions responded well to OK-432 therapy but the response of microcystic or mixed lesions to OK-432 was disappointing.

**Conclusion:** OK-432 appears to be a safe and effective treatment for lymphangiomas especially the macrocystic ones. Another advantage of OK-432 is absence of sclerosis or fibrosis outside the cyst in cases where surgery is later required.

**Key words:** child, lymphangioma, sclerotherapy, OK-432

Lenfanjiomlar, %50'si doğumda %90'nı da 2 yaşın altında tanı alan doğumsal malformasyonlardır<sup>1</sup>. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde yer alırlar. Daha az olarak aksilla ve toraksta saptanır<sup>1,3</sup>. Kasık bölgesinde ise nadir yerleşirler<sup>5</sup>. Yarattıkları kitle etkisi nedeniyle trakea gibi önemli yapılara bası yaparlar<sup>6,7</sup>. Spontan gerileme ancak olguların %6'sında görülür<sup>1,8</sup>. Benign bir tümör olmasına rağmen infiltratif doğası, sınırlarının kesin olmaması ve önemli yapıları içine alması nedeniyle lenfanjiomlu olgularda uygulanan cerrahi rezeksiyon girişimi önemli problemler yaratabilir<sup>6,7</sup>.

Cerrahi girişimin komplikasyon oranının fazla olması nedeniyle lenfanjiomların tedavisinde basit drenaj, aspirasyon, radyasyon ve lazer uygulaması ile sklerozan madde enjeksiyonu gibi alternatif tedaviler de yıllar içinde denenerek uygulanmış fakat rutin tedavide tam olarak yer alamamışlardır. 1,6 OK432'nin

(Picibanil) lenfanjiomların tedavisinde kullanımı ilk kez Ogita ve arkadaşları tarafından 1987 yılında Japonya'dan bildirilmiştir<sup>9,10</sup>. OK-432'nin lenfanjiomların skleroterapisinde çocuklarda başarıyla kullanılması tedavide umut verici bir aşama olmuştur. Fakat uzun yıllar Japonya dışında satış izni olmadığı için teminindeki bu güçlük nedeniyle OK432 uygulamasının yaygınlaşması gecikmiştir. İki merkezli geriye dönük bu çalışmamızda OK432 ile tedavi edilen 8 olguyu içeren serimizi sunuyoruz.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

İki çocuk cerrahisi merkezinde 1999-2004 yılları arasında lenfanjiom tanısı alan ve OK-432 uygulanarak tedavi gören 8 olgunun dosyaları çalışmaya dahil edildi. OK432 flakonları (Picibanil, 0.1 mg, Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan),

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD, AYDIN, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

Prof. Dr. Ogita'nın Türkiye'deki yardımcı çalışmacısı olan Dr. Etensel aracılığı ile Japonya'dan temin edildi.

Olgularımızın ikisi kız altı tanesi erkekti. Beş olgu yenidoğan döneminde, diğer 3 olgu ancak kitlenin boyutunun artmasından endişelenilmesi nedeniyle daha geç yaşlarda getirildi. En geç getirilen olgu 4 yaşında bir kız oluydu (Resim 1). Olgularımızdaki lezyonlar USG ve BT ile değerlendirildi. Boyunda yerleşimli bir miks olgumuzda MR incelemesi gerekli oldu (Resim 2). Lezyonların 6 tanesi servikal bölgede yerleşirken bir olguda sağ aksillada, bir olgumuzda ise sol inguinal bölgede lenfanjiom tespit edildi (Resim 3). Boyunda yerleşen olguların 3 tanesi sağda, 3 tanesi solda yerleşimliydi. Bu olgularda solunum sistemi enfeksiyonu bulguları daha ön plandaydı.

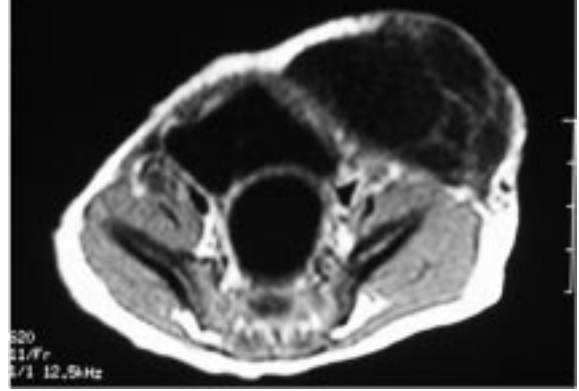


**Resim 1:** A- Geç başvuran bir olgumuz B- 4 ay sonra 3. Ve son enjeksiyon öncesi lenfanjiomun %80 gerilemiş hali.



**Resim 2:** Lenfanjiomlu bir olgumuz ve önemli yapılarla komşuluğunu gösteren MR görüntüsü.

Olgularımızdaki lezyonların 6 tanesi makrokistik idi. Boyunda yerleşen bir olgu ile inguinal yerleşimli olgumuz miks yapıda lezyona sahipti. Olgularımızın hiçbiri prenatal USG ile tanı almamıştı. Tüm hastalarımızın ailelerine tedavi olarak OK432 uygulanması ilk tanı anında önerildi. Ailelerin onayı ile OK432 tedavisi planlandı. Olgular başka bir enfeksiyonlarının olmadığı bir dönemde yatırıldı. OK432 uygulaması ve doz ayarlaması Prof. Dr.



**Resim 3:** Sol inguinal yerleşimli lenfanjiomun BT görüntüsü.

Ogita'nın önerdiği protokole uyularak yapıldı. Ultrasonografi ile en büyük kist işaretlendi. Daha sonra bu kist sıvısı bir branül yardımı ile boşaltıldı. Alınan kist sıvısının hacmi hesaplandı. İki flakon (0,2 mg) OK-432 20 cc distile su ile sulandırılarak hazırlandı. Alınan sıvı hacmi kadar hazırlanan OK-432 kist içine verildi. Verilen OK-432 dozu olarak, önerilen maksimum 0,2 mg/20 cc miktarı hiç bir olgumuzda aşılmadı. Olgularda kist hacmine göre değişik dozlar uygulandı. Kistler ufaldıkça dozlar da azaldı. Olguların tümünde 1236 saat içinde enjeksiyon yeri ve çevresinde lokal eritem, ısı artışı ve enflamasyon izlendi. İki olgunun ateşi 38oC üzerine çıkınca parasetamol uygulandı. Tüm olgular en az 3 gün hastanede yatırıldı. Enjeksiyon sonrası izlemde olgularımızda başka herhangi bir sorunla karşılaşmadı. Tüm olgulara 5 hafta sonra USG veya BT kontrolü ve 6. hafta OK432 enjeksiyonu tekrarı planlandı. Axiller yerleşimli olgumuzda 2, MR incelemesi yapılan kafa kaidesinden aort topuzuna kadar uzanan sağ servikal miks lenfanjiomlu olgumuzda 4, diğer olgularımızda 3 kez OK-432 enjeksiyonu 6-7 hafta ara ile tekrarlandı. Makrokistik 6 olgumuzun 5 tanesinde (%84) lenfanjiom tam olarak geriledi. Diğer olgumuz takipten çıktı. Miks yapıdaki 2 olgumuzda ise % 50'in üzerinde küçülme saptandı. Miks yapıda lezyonu olan olguların ailelerinden inguinal yerleşimli olan cerrahi yöntem ile tedaviye devam edilmesini onaylamadı, izlemde kaldı. Diğer olgu ise tedaviye devam etmedi ve takibimizden çıktı.

## TARTIŞMA

Lenfanjiomlar anatomik ve klinik olarak değişik şekillerde sınıflandırılır. Bu sınıflamaların en büyük faydası sonuçların karşılaştırılmasına olanak sağlamaları olmuştur<sup>4,11</sup>. Lenfanjiomların makrokistik, mikrokistik ve miks olarak sınıflanmasında: Makrokistik lezyonlar en az 2 cm<sup>3</sup> hacim kaplayan kistik lezyonlardır. Mikrokistik lezyonlar 2 cm<sup>3</sup> ten az yer kaplar. Miks lezyonlar makrokistik ve mikrokistik yapıları beraber bulundurur. Lenfanjiomlar, anatomik lokalizasyona, cerrahi sonuç ve prognoza göre hazırlanan başka bir sıralamaya göre de

sınıflandırılmıştır. Buna göre evre 1 olgular tek taraflı infrahiyoid lezyona sahiptir. Komplikasyon oranı %17'dir. Evre 2 olgular tek taraflı suprahiyoid lezyona sahiptir. Komplikasyon oranı %14'dir. Evre 3 olgular tek taraflı infra ve suprahiyoid lezyona sahiptir. Komplikasyon oranı %67'dir. Evre 4 olgular iki taraflı suprahiyoid lezyona sahiptir. Komplikasyon oranı %80'dir. Evre 5 olgular iki taraflı infra ve suprahiyoid lezyona sahiptir. Komplikasyon oranı %100'dür<sup>4,11</sup>.

Olgularımızda da saptadığımız gibi lenfanjiomlarda semptomlar kitlenin yeri ve boyutuyla orantılı olarak oluşur. Baş ve boyundaki kitlelerde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, çenenin kapanma problemleri, disfaji karşımıza çıkan belirgin semptomlardır<sup>12,13</sup>. Kitlenin üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte büyümesi ya da kendisinin enfekte olarak genişlemesi veya kitle içine kanamalar ani solunum yolu tıkanıklığı problemleri oluşturarak olguyu acil olarak hastaneye getirir<sup>7,12</sup>. Diğer lokalizasyonlarda da lenfanjiomlar kitle basısı ile çevre organlarda fonksiyonel sorunlar oluşturarak hastaneye başvuru nedeni olabilir<sup>7</sup>.

Çoğu cerrah tarafından lenfanjiomların cerrahi olarak çıkarılmaları tedavinin ilk seçeneği olarak görülse de tam rezeksiyon vakaların ancak %18-50'sinde mümkündür<sup>8,14</sup>. cerrahi komplikasyonların sıklığı sorun oluşturmaktadır. Sinir yaralanmaları, yaradan uzun süreli lenfatik kaçak, yara yeri enfeksiyonu, kötü yara izi oluşumu ve dil, larinks gibi önemli yapılara yakınlık nedeniyle tam olmayan rezeksiyon cerrahi sonrası morbiditeyi ve nüksleri arttırmaktadır<sup>15,16</sup>.

Son yıllarda lenfanjiom tedavisinde dikkatler sklerozan bir madde olan OK432 üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>4</sup>. OK-432, insan kaynaklı streptococcus pyogenes'in Su suşunun (grup A, tip 3) ısı ve benzil penisilin ile işlem görmüş halinin jenerik ismidir ve liyofilize toz halde flakonlarda saklanmaktadır<sup>4</sup>. İlk kez 1966 yılında Okamoto tarafından bulunmuştur<sup>17</sup>. OK-432, malign hastalıkların tedavisinde immün tedavi ajanı olarak intrapertoneal ve intratorasik olarak bile toksisite ile karşılaşılmadan çok yoğun olarak kullanılmıştır<sup>11</sup>. OK-432'nin çocuklarda lenfanjiomların tedavisinde kullanımı ilk kez Ogita ve arkadaşları<sup>9,10</sup> tarafından 1987 yılında bildirilmiştir. Bu yeni uygulama tedavide umut verici bir aşama olmuştur. Çocuk cerrahları için diğer sklerozan maddelere göre OK-432'nin en önemli avantajı lezyon çevresinde fibrozis yaratmaması ve bu sayede daha sonra gerekebilecek bir cerrahi girişimi güçleştirmemesidir<sup>18</sup>.

OK-432'nin sklerozan etkisi kist içinde oluşturduğu enflamatuar yanıt ile oluşmaktadır. Kist içindeki hücrelerin çoğu lenfositler iken enjeksiyon sonrası hakimiyet nötrofillere geçmekte ve tümör nekrozis faktör ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınımı artmaktadır. Tüm bu etkilerle kist duvarının permeabilitesi bozulmakta ve duvardaki endotel hasara uğrayarak skleroze olmaktadır<sup>17,19</sup>.

Serimizde makrokistik olgularımızdaki %84, mikrokistiklerdeki %50 oranındaki başarı literatürle uyumludur. Bu sonuç ortalama 3 enjeksiyon sonucu elde edilmiştir. 28 olguluk bir seride Claesson ve arkadaşları<sup>15</sup> OK-432 uygulaması ile makrokistik lenfanjiyomlarda %93, mikrokistiklerde %50 başarı bildirilmiştir. Çok merkezli, prospektif randomize bir çalışmada makrokistik lezyonlu 22 olgudan 19'u (%86) 68 hafta aralıklı 4 enjeksiyondan sonra tam ya da belirgin (>%60) gerileme göstermiştir.20 Baniqbal ve Davies'in<sup>21</sup> prospektif yaptıkları 35 olguluk çalışma sonucunda da makrokistik lezyonu olan 23 çocuğun 22 tanesinde (%96) tam gerileme saptanmıştır. 12 mikrokistik lezyonda ise OK432 çok az gerileme sağlamıştır. Bu çalışmada OK-432'nin makrokist içeren lenfanjiomlarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması önerilmektedir<sup>21</sup>.

Şanlıalp ve ark.'nın<sup>6</sup> çocuklarda ülkemizden yaptıkları prospektif bir çalışmada bleomisin ve OK-432'nin lenfanjiomlardaki sklerozan tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. OK-432 kullanılan olguların %53'ünde tam gerileme ve %27 olguda ise %50'den fazla gerileme saptanmıştır. Olgular makrokistik veya mikrokistik olarak ayrılmamıştır. Bleomisin kullanılan çocuklarda ise toplam 500 mg'ı geçen dozlarda akciğer toksisitesi görüldüğü bildirilmiştir<sup>6</sup>.

OK-432'nin tedavideki başarılı etkisine ek olarak önemli avantajları da vardır. İlki güvenilir olmasıdır. Tedavinin önemli bir parçası olan lokal enflamasyon dışında başka bir komplikasyon bildirilmemiştir<sup>18</sup>. Son yıllarda OK-432'nin in utero uygulanmasına ait vaka takdimleri de yayımlanarak OK-432'nin güvenilirliğini arttırmıştır<sup>22</sup>. Diğer bir avantajı ise lenfanjiom çevresinde lokal fibrozis yaratmamasıdır. Bu da kullanılan tüm diğer sklerozan ajanlara göre en büyük üstünlüğüdür<sup>4,11</sup>. Ayrıca OK432 enjeksiyonlarına istenildiğinde ya da enfeksiyonlar nedeniyle 68 haftadan daha fazla ara verilebileceği ve daha sonra uygun olduğu bir anda tekrar devam edilebileceği tedavi başarısını azaltmayacağı Prof. Dr. Ogita tarafından bir diğer üstünlük olarak şahsi iletişimde bildirilmiştir. Serimizdeki veriler ve literatürdeki başarılı sonuçlar, neredeyse hiç komplikasyonu olmayan OK-432'nin istenirse tüm lenfanjiyonlu çocuklarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Degenhardt P, Dieckow B, Mau H. Huge intra- and extrathoracic lymphangioma in a baby successfully treated by sclerotherapy with OK-432. Eur J Pediatr Surg 2006; 16:197-00.
2. Luzzatto C, Lo Piccolo R, Fascetti Leon F, Zanon GF, Toffolutti T, Tregnaghi A. Further experience with OK-432 for lymphangiomas. Pediatr Surg Int 2005; 21:969-72.
3. Wheeler JS, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and lymphatic malformations in children: the

- Starship Children's Hospital experience. ANZ J Surg 2004; 74:855-8.
4. Bloom DC, Perkins JA, Manning SC. Management of lymphatic malformations. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12:500-4.
  5. Abantanga FA. Groin and scrotal swellings in children aged 5 years and below: a review of 535 cases. Pediatr Surg Int 2003; 19:446-0.
  6. Şanlıalp İ, Karnak İ, Tanyel FC, Şenocak ME, Büyükpamukçu N. Sclerotherapy for lymphangioma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003; 67:795-0.
  7. Hall N, Ade-Ajayi N, Brewis C, Roebuck DJ, Kiely EM, Drake DP, Spitz L, Pierro A. Is intralesional injection of OK-432 effective in the treatment of lymphangioma in children? Surgery 2003; 133:238-2.
  8. Rautio R, Keski-Nisula L, Laranne J, Laasonen E. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). Cardiovasc Intervent Radiol 2003; 26:31-6.
  9. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Treatment of cystic hygroma in children with special reference to OK-432 therapy. Z Kinderchir 1987; 42:279-1.
  10. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. Br J Surg 1987; 74:690-1.
  11. Sichel JY, Udassin R, Gozal D, Koplewitz BZ, Dano I, Eliashar R. OK-432 therapy for cervical lymphangioma. Laryngoscope 2004; 114:1805-9.
  12. Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, Rautiainen M, Airaksinen M. OK-432 (Picibanil) therapy for lymphangiomas in children. Eur Arch Otorhinolaryngol 2002; 259:274-8.
  13. Brewis C, Pracy JP, Albert DM. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil). Clin Otolaryngol Allied Sci 2000; 25:130-4.
  14. Avanoğlu A, Erikçi VS, Ulman İ, Özok G. Lymphangiomas in children. Pediatrisk Cerrahi Dergisi 1996; 10:28-1.
  15. Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002; 65:1-6.
  16. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H. Complications of lymphangiomas in children. J Pediatr Surg 1992; 27:220-4.
  17. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? J Pediatr Surg 1996; 31:477-0.
  18. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. J Pediatr Surg 1994; 29:784-5.
  19. Fujino A, Moriya Y, Morikawa Y, Hoshino K, Watanabe T, Shimojima N, Kitajima M. A role of cytokines in OK-432 injection therapy for cystic lymphangioma: an approach to the mechanism. J Pediatr Surg 2003; 38:1806-9.
  20. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, Kelley P, Georgeson K, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128:1137-44.
  21. Baniqbal B, Davies MR. Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432. Eur J Pediatr Surg 2003; 13:103-7.
  22. Ogita K, Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Masumoto K, Tsukimori K, Nakano H. Outcome of fetal cystic hygroma and experience of intrauterine treatment. Fetal Diagn Ther 2001; 16:105-10.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Yrd.Doç.Dr. Barlas ETENSEL  
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk  
Cerrahisi AD, AYDIN

Tel : (256) 444 1 256  
E- Posta: betensel@adu.edu.tr