

Çocuklarda lenfanjiom tedavisinde sklerozan madde enjeksiyonu *

İbrahim ŞANLIALP, İbrahim KARNAK, Feridun Cahit TANYEL, Mehmet Emin ŞENOCAK, Nebil BÜYÜKPAMUKÇU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Çocukluklarda lenfanjiom tedavisinde ana tedavi seçeneği cerrahi çıkarma iken, son yıllarda sklerozan madde enjeksiyonu cerrahiye seçenек olarak gündeme gelmiştir. Çocuklarda lenfanjiom tedavisinde bleomisin ve OK-432 skleroterapisinin etkinliğini araştırmak amacıyla ileriye dönük bir klinik çalışma planlanmıştır.

Yöntem: 1998-2002 yılları arasında, lezyon içi bleomisin ve OK-432 enjeksiyonu yapılan 15 hasta çalışmaya katıldı. Hastalar hastaneye yatırılarak skleroterapi uygulandı ve bir gün süreyle gözlem altında tutuldu. Tedavi sonrası lezyonun tamamen kaybolması tam yanıt, lezyon boyutlarında % 50'den fazla gerileme olması iyi yanıt, lezyon boyutlarında çok az azalma olması veya hiç gerileme olmaması zayıf yanıt olarak nitelendirildi.

Bulgular: Yaşları 4 gün ile 12 yıl arasında değişen 5 kız, 10 erkek hasta tedavi edildi. 5 hasta daha önce lenfanjiom nedeniyle ameliyat olmuştu. Lezyonlar boyun (n:13), boyun+mediasten (n:1) ve boyun+koltukaltı+kol (n:1) yerleşimliydi. Bleomisin 8 hastada (2.87±2.03 enj.), OK-432 5 hastada (2±1 enj.) uygulandı. 2 hastada bleomisin (6 enj.) ve OK-432 (16 enj.) dönüşümlü olarak kullanıldı. Toplam 55 enjeksiyon sonrası erken dönemde ateş 5 kez (% 9) yerel kızarıklık 2 kez (% 3.6), kusma 1 kez (% 1.8) saptandı. Allerjik tepkime, nedbe oluşumu, akciğer komplikasyonuna rastlanmadı. 6-36 aylık izlem süreleri sonunda tam iyileşme 8 hastada (% 53.3), kist boyutlarında belirgin küçülme 4 hastada (% 26.6) sağlanmış olup tedavileri halen sürmektedir. Yaygın lenfanjiomlu (makromala, makroglossi, makrohelia) 2 hasta (% 13.3) ise makrokistleri olmaksızın izlenmektedir.

Sonuç: OK-432 ve bleomisin skleroterapisi çocukluk çağı lenfanjiomlarında etkili bir tedavi yöntemidir. Yan etkileri ender ve sıklıkla hafiftir. Skleroterapi yaygın veya karışık lenfanjiomlarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Bu nedenle sklerozan madde enjeksiyonu çocukluk lenfanjiomlarında ilk tedavi yaklaşımı olarak tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Lenfanjiom, skleroterapi, bleomisin, OK-432

* XX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (13-15 Ekim 2002, Mersin).

* Bu çalışma International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 67:795-800, 2003'da yayımlanmıştır.

Adres: Dr. İbrahim Karnak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye-Ankara

Yayına kabul tarihi: 22.12.2003

Summary

Sclerotherapy for lymphangioma in children

Aim: Although surgical excision has been considered to be the treatment of choice by most surgeons, sclerotherapy of lymphangioma has gained popularity during recent years. A prospective clinical trial was conducted to evaluate the efficacy of bleomycin and OK-432 sclerotherapies for the treatment of lymphangioma in children.

Method: 15 patients were enrolled into the study conducted between 1998-2002. All patients were hospitalized. Bleomycin or OK-432 was injected into the lesion. Patients were observed in the hospital for one day. The response was considered as excellent in cases with total disappearance of the lesion. If the lesion was regressed more than 50 % of the original size, the response was considered as good. Little or no change in the size of lesion was considered to be a poor response.

Results: 10 girls and 5 boys with age ranging 4 days to 12 years were treated. Five patients had been operated previously for lymphangioma. The lesions were located only in cervical region in most cases (n:13). Other cases revealed extensions into the mediastinum (n:1), or axilla (n:1). Bleomycin (n:8, 2.87±2.03 inj.), OK-432 (n:5, 2±1 inj.), or both in order (n:2, 6 and 16 injs) were injected. No allergic reaction, scar formation or pulmonary complication was encountered. Fever (9 %), local reaction (3.6 %) and vomiting (1.8 %) were encountered following a total of 55 injections. After a follow up period of 6-36 months, the response were excellent in 8 patients (53.3 %), good in 4 patients (26 %), and poor in 1 patient (6.7 %). Macrocysts disappeared in the remaining 2 (13.3 %) patients who had mixed cervicofascial lymphangioma.

Conclusion: Sclerotherapy with bleomycin and OK-432 is effective in the treatment of lymphangioma in children. Adverse effects are minor and rarely encountered. Sclerotherapy can be also used as an adjunctive therapy in the treatment plan of widespread or mixed forms of lymphangiomas. In the light of our results, sclerotherapy should be preferred as the primary mode of treatment in childhood lymphangiomas.

Key words: Lymphangioma, sclerotherapy, bleomycin, OK-432

Giriş

Lenfanjiom, lenfatik sistemin doğumsal bir bozukluktur. Yerleşim olarak sıklıkla baş ve boyun bölgesinde, ardından koltukaltı ve mediastende, nadiren de peritonarda ve ekstremitelerde görülür. % 60'ı doğumda, % 80-90'ı 2 yaş altında semptomatiktir (3,12). Selim bir lezyon olmasına karşın infiltratif özelliği ve yaşamsal oluşumlarla yakın komşuluğu nedeniyle önem taşır.

Tedavide cerrahi çıkarma yapıldığında karşılaşılan birçok karmaşa nedeniyle (sinir kesisi, uzun süreli lenfatik sızıntı, enfeksiyon, tekrarlayıcı lezyon, nedbe oluşumu, yetersiz çıkarma sonrası yaşamsal oluşumlara yayılım) farklı tedavi seçenekleri denenmiştir. Önceleri tedavi amaçlı basit drenaj, aspirasyon, radyasyon, laser tedavisi ve bazı sklerozan madde uygulamaları (sıcak su, kinin, sodyum morhuat, üretan, nitromin) denenmesine karşın düşük başarı ve yüksek komplikasyon oranları yüzünden bu yöntemler terkedilmiştir (14). Son yıllarda özellikle iki sklerozan madde bleomisin ve OK-432, lenfanjiom tedavisinde kullanılmaktadır (1,2,10,13,15,16). Bu iki sklerozan edici maddenin çocukluk lenfanjiomlarının tedavisindeki etkinliklerini araştırmak amacıyla ileriye dönük bir klinik çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1998-2002 yılları arasında merkezimize başvuran ve lezyon içi bleomisin ve OK-432 tedavisi alan 15 hasta dahil edildi. Lenfanjiom tanısı klinik inceleme ile konuldu. Ailelere tedavi protokolü ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı izinleri alındı. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lezyonun yaygınlığını göstermek amacıyla kullanıldı. Tüm hastalar enjeksiyon öncesi hastaneye yatırılıp tam kan sayımı, biyokimya analizi, boynu da içine alacak göğüs radyogramları çekildi. Başta penisilin olmak üzere alerji öyküsü sorgulandı.

Bleomisin (Bleocina®, 15 mg, Nippon Kayaku Co, Tokyo, Japonya) 0.25 mg/kg, OK-432 (Picibanil®, 0.1 mg, Chugai Pharmaceutical Co, Tokyo, Japonya) 0.1 mg toplam dozda kullanıldı. Her iki madde de 10 ml serum fizyolojikle sulandırıldı. Boyun bölgesi uygun pozisyon verilip povidone-iodine (Batticon) ile temizlendikten sonra steril örtülerle örtüldü. Yerel

anestetik madde kullanılmaksızın 18G iğne ile ponksiyon yapıp kist sıvısı çekildi, 20 ml'den az hacimlerde hazırlanan karışım çekilen miktar kadar kist içine verildi. 20 ml'den fazla hacimlerde, boşaltılan miktar ne olursa olsun toplam 20 ml sklerozan madde kullanıldı. Birden fazla kist olması halinde aynı seansta skleroze edildi. İşlem sonrası tüm hastalar 1 gün süreyle gözlenip ateş, solunum sayısı, kan basıncı, enjeksiyon alanında endurasyon, kızarıklık ve lezyon boyutları açısından izlendi. Enjeksiyonlar lezyonlar kaybolana dek sürdürüldü. İki enjeksiyon arası süre 4 hafta olarak belirlendi.

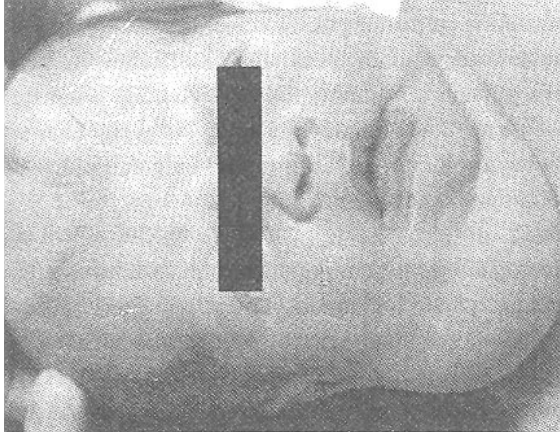
Tedavi sonuçları tam yanıt, iyi yanıt ve yanıtızlık olarak 3 grupta değerlendirildi. Lezyonun tamamen kaybolduğu hastalar tam yanıt grubu, % 50'den fazla küçülme saptanan hastalar iyi yanıt grubu, çok az küçülme saptanan veya hiç küçülme saptanmayan hastalar ise yanıtız grup olarak kabul edildi.

Bulgular

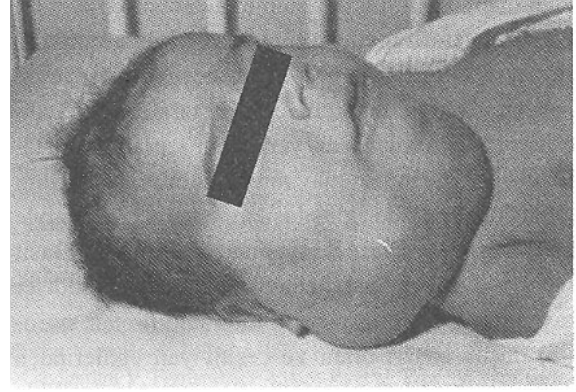
Çalışmaya katılan 15 hastanın 10'u kız, 5'i erkekti. Yaşları 4 gün ile 12 yıl arasında değişmekteydi. 5 hasta daha önce lenfanjiom nedeniyle ameliyat edilmişlerdi. Lezyonların yerleşimleri; boyun (n:13), boyun + mediasten (n:1), boyun+koltukaltı+kol (n:1) şeklinde idi. Yaygın tutulumlu 2 hastada mikrokistler nedeniyle dudakta büyüme (makrochelia), mandibulada büyüme (makromala), dilde büyüme (makroglossi) vardı. Lezyonların boyutu 3-12 cm arasında değişmekteydi. Bleomisin, 8 hastaya toplam 23 kez (1-7 enj, ort. 2.87±2.03), OK-432, 5 hastaya toplam 10 kez (1-3 enj, ort 2±1), bleomisin (6 enj) ve OK-432 (16 enj) dönüşümlü olarak 2 hastaya uygulandı.

Toplam 55 enjeksiyon sonrası hiçbir hastada alerjik tepkimeye rastlanmadı. Ateş (>38°C) 5 enjeksiyon sonrası (% 9), yerel inflamasyon bulguları 2 enjeksiyon sonrası (% 3.6), kusma 1 enjeksiyon sonrası (% 1.8) saptandı. Akciğer komplikasyonu (interstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis) ve nedbe oluşumuna hiçbir hastada rastlanmadı.

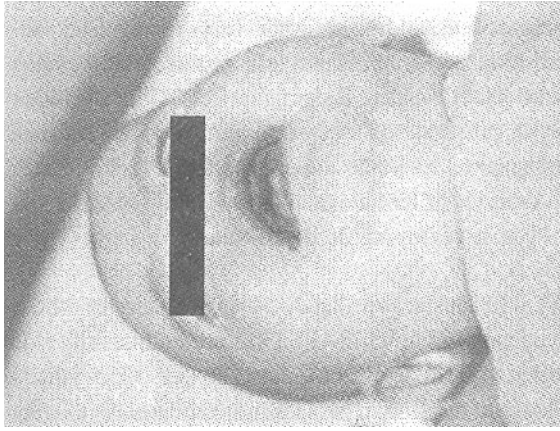
6-36 aylık izlem döneminde 8 hastada (% 53.3) tam iyileşme (Resim 1a ve 1b) sağlanırken, 4 hastada (% 26.6) kist boyutlarında belirgin küçülme görülmüş olup tedavileri halen sürmektedir. Yaygın lenfanjiomlu (makromala, makroglossi, makroche-



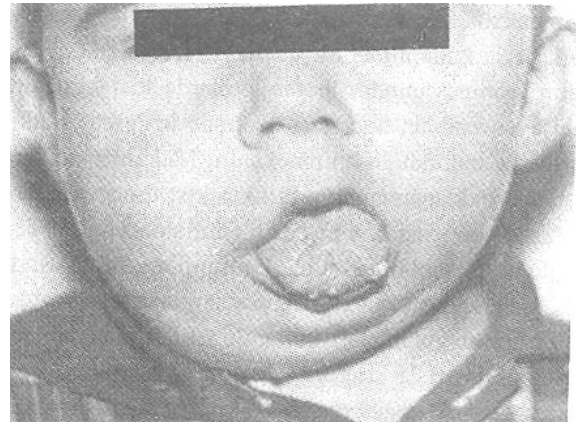
Resim 1a. Boyunda makrokistik lenfanjiomlu bir yenidoğan.



Resim 2a. Boyun ve yüzde yaygın lenfanjiomlu (karışık tip) bir yenidoğan



Resim 1b. Tek doz OK-432 uygulaması sonrası lenfanjiomun tamamen kaybolması.



Resim 2b. Bleomisin skleroterapisi ile makrokistler kaybolmuş, yanak, mandibula altı bölge ve dilde mikrokistler devam etmekte.

lia) 2 hasta (% 13.3) makrokistleri olmaksızın izlemindedir (Resim 2a ve 2b). Yanıtsızlık 1 hastada (% 6.7) görülmüş ve cerrahi çıkarma uygulanmıştır. Daha önce cerrahi çıkarma uygulanmış 5 hastanın 1'inde tam iyileşme, 2'sinde kist boyutlarında belirgin küçülme, 1'inde yanıtsızlık saptanmış ve bu hastaya yeniden cerrahi uygulanmıştır. Yaygın tutulumu olan 1 hasta makrokistleri olmaksızın izlemindedir.

Yenidoğan döneminde havayolu tıkanıklığı ile başvuran bir hastanın incelemesinde boyun bölgesinde 2 adet büyük kist saptandı. MRG'de trakeyi iten multikistik, boyun ve mediasten lenfanjiomu saptandı. Solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilip ventilatöre bağlandı ve hastaya 4 kez skleroterapi (Bleomisin ve OK-432) yapıldı. Hastanın izleminde boyundaki kistler hızla küçüldü ve hastanın solunum sıkıntısı ortadan kalktı. MRG kontrolünde boyunda-

ki kistlerin tamamen kaybolduğu, mediastendeki kistin de belirgin olarak küçüldüğü saptandı.

Tartışma

Lenfanjiom lenfatik sistemin doğumsal bir bozukluğu olup, sıklıkla yenidoğan döneminde veya ilk 2 yaş içinde bulgu verir. Lenfanjiomlar birçok biçimde sınıflandırılmışlar ise de en yaygın olarak yapısal ve klinik sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Yapısal sınıflamaya göre lenfanjiomlar makrokistik, mikrokistik ve karışık tip olarak 3 guruba ayrılır. Makrokistik lezyonlar 2 cm³'ten büyük hacimli, mikrokistik lezyonlar 2 cm³'ten küçük hacimli kistik lezyonlar olarak tanımlanabilir. Karışık tip ise hem makrokistik hem de mikrokistik yapılar içeren lezyonlardır (5). Klinik sınıflama, Serres ve ark. tarafından lezyonun yerleşim yeri ve yayılımı göz önüne alınarak ortaya

konulmuş bir sınıflama sistemidir. Bu sisteme göre; evre 1, tek taraflı hiyoid altı; evre 2, tek taraflı hiyoid üstü; evre 3, tek taraflı hiyoid altı ve hiyoid üstü evre 4, iki taraflı hiyoid üstü evre 5; iki taraflı hiyoid altı ve hiyoid üstü alanlarda yerleşmiş lenfanjiomu tanımlar (5,6). Cerrahi tedavinin ana tedavi yaklaşımı olduğu dönemlerde, karşılaşılan sorunlar nedeniyle farklı tedavi yolları arayışına gidilmiştir. Basit drenaj, radyasyon, laser tedavisi, sklerozan maddeler (kaynamış su, kinin, sodyum morhuat, üretan, nitro-min) düşük başarı oranı ve çeşitli yan etkilerinden dolayı tercih edilmemiştir (14). Son yıllarda özellikle iki sklerozan madde; bleomisin ve OK-432 lenfanjiom tedavisinde ön plana çıkmıştır.

Bleomisin, ilk kez 1966 yılında antitümör tedavi amacıyla kullanılmış bir ilaçtır. DNA yapımını durdurmasının yanında, lenfanjiomlarda kist lümenini döşeyen endotel hücreleri üzerinde irrite edici etkisinin de bulunduğu bilinmektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte kist duvarında fibrozisle sonuçlanan nonspesifik inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Lenfanjiom olgularında 0.3-0.6 mg/kg veya 1-5 mg toplam doz şeklinde çeşitli doz uygulamaları kullanılmıştır. Çalışmamızda bleomisin 0.25 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Bleomisinin uygulama şekli açısından çalışmalar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Kist boşaltılması ve enjeksiyon işlemi doğrudan elle yapılabildiği gibi USG altında, floroskopi eşliğinde veya genel anestezi verilerek de yapılabilmektedir. Özellikle yağ emülsiyon şekli kullanılacak olgularda emboli riski nedeniyle radyolojik denetimden yararlanmak akılcıdır. Bleomisin sudaki çözelti ve yağ emülsiyon şekli olarak iki şekilde kullanılır. Sudaki çözelti şeklinde enjeksiyon aralığı 1-2 hafta arasında değişir. Bu aralık yağda emülsiyon şeklinde 3-6 haftadır (1,12,16). Çalışmamızda sudaki çözelti şekli kullanıldı. Yan etkileri daha güvenle izlemek için enjeksiyon aralığı 4 hafta olarak belirlendi.

Ateş, kusma, yerel kızarıklık ve şişlik gibi önemsiz yan etkiler düşük oranlarda bildirilmektedir (12,13). Bleomisin en önemli yan etkisi akciğer fibrozisi ve interstisyel pnömonidir. Skleroterapi sonrası bu önemli yan etkilere bağlı mortalite bildiren çalışmalar vardır (15). Bu risk doza bağımlı olarak ortaya çıkmakta, 450 mg altındaki dozlar güvenli iken, toplam doz 500 mg'ı aştığında risk anlamlı olarak artmak-

tadır. Ama bu dozlar yüksek onkolojik dozlardır. Çocuklarda lenfanjiom tedavisinde kullanılan dozlarla daha güvenli bir aralıkta tedavi sağlandığı ortadadır (1,19). Yine de, özellikle altta yatan bir akciğer hastalığı veya solunum yolları hastalığı bulguları olan çocuklarda dikkatli olunmalıdır.

Bleomisin etkinliğinin karşılaştırılması lezyonun tanımlanmasında kullanılan yöntemlerin farklılığı nedeniyle her zaman tam olarak yapılamamaktadır. Makrokistik lenfanjiomlar tedaviye iyi yanıt verirken, mikrokistik lenfanjiomlarda başarı oranı daha düşüktür. Birçok seride karışık lenfanjiom ayrımı yapılmadığından tedavi başarı oranı beklenenden daha düşük olabilmektedir. Ayrıntılı radyolojik incelemelerin kullanıldığı serilerde lezyonlar yüksek duyarlılıkla saptanabileceği için başarı oranları daha farklı olabilecektir. Bleomisin etkinliğini bildiren çeşitli çalışmalarda tam yanıt oranı % 45-60 arasında değişmekte, iyi yanıt alınan grup ta dahil edildiğinde bu oran % 80'lere ulaşmaktadır. Tedavi başarısı kistin yapısı ve boyutu ile ilişkili olarak değişmektedir.

OK-432 düşük virulanslı A grubu Streptococcus pyogenes'in Penicilin-G ile kültüre edilmesi ile elde edilen liyofilize bir üründür. İlk kez 1966 yılında Okamoto tarafından habis tümörlerde immünoterapi amaçlı kullanılmıştır. Habis plevral efüzyon ve asitte, göğüs veya karın içi kullanılmıştır (17,18). 1987 yılında Ogita tarafından lenfanjiom tedavisinde kullanılmıştır (8,9). Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, IL-1, IL-2, gama-interferon, IL-6, TNF gibi sitokinlerin düzeyini arttırdığı, nötrofil, makrofaj, natural killer ve T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte lenfatik epiteldeki apoptozu indükleyerek lenf sıvısı uzaklaştırılmasını artırıp lezyonun gerilemesini sağladığı da ileri sürülmektedir (4,11,15).

OK-432 enjeksiyonu sonrası görülen yan etkiler bleomisin enjeksiyonu sonrası görülen yan etkilere benzer. OK-432'nin sklerozan etkisi bleomisine göre daha geç ortaya çıktığından enjeksiyon aralığının 1 aydan fazla olması önerilmektedir (15). Çeşitli çalışmalarda makrokistik lenfanjiomlarda tedaviye yanıt % 85-92 arasında değişmektedir. Bu oran mikrokistik lenfanjiomlarda % 44'lere kadar inmektedir. İki grup arasındaki farklı başarı oranları kist çapı farklılığı ve mikrokistik yapılar arasındaki bağlantıların

azlığına bağlanabilir. Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamasına karşın, enjeksiyon ortalamalarına bakıldığında OK-432'nin daha etkin olduğu kanısı oluşmaktadır.

Çalışmada daha önce cerrahi çıkarma yapılmış hastalara da skleroterapi uygulandı. Gerek kistlerin yapısının bozulması, gerek kistler arası bağlantıların kaybolmuş olması nedeniyle başarı oranı diğer çalışmalarda olduğu gibi düşük bulundu (10,13). Cerrahi çıkarma yapılmış 5 hastaya uygulanan skleroterapi sonrası 1 hastada (% 20) tam yanıt, 2 hastada (% 40) iyi yanıt alınmış olup, 1 hastada (% 20) yanıtızsızlık nedeniyle yeniden ameliyat yapılmıştır. Yaygın tutulumu olan 1 hasta (% 20) ise makrokistleri olmaksızın izlenmiştir. Lenfatik dokudaki anormal gelişim bazen çevre yumuşak doku ve kemiklerde de düzensiz büyümeye neden olur ki, yüzde simetri ve şekil bozukluğuyla ortaya çıkan bir klinik tablo oluşabilir (7). Çalışmamızda makromala (büyük mandibula), makrochelia (büyük dudaklar) ve makroglossi'si bulunan 2 hastaya skleroterapi uygulanmış ve makrokistleri ortadan kaldırılmıştır.

Lenfanjiomlarda ender de olsa kendiliğinden gerileme ve kaybolma olabilmektedir. Özellikle prenatal dönemde saptanan lenfanjiomların bazılarının kendiliğinden kaybolabildiği belirtilmektedir. Postnatal saptanan lenfanjiomların çok az bir bölümü, bazen ameliyatsız çıkarma sonrası yineleyenler, kendiliğinden kaybolabilmektedir (20). Ameliyatsız çıkarımın kendine özgü sonuçları bulunmaktadır. Bunlar yaşamsal yapıların hasarlanması, kötü görünümüne nedbe dokusu ve % 15-20 oranında yinelemedir. Bleomisin ve OK-432 uygulamaları bu olumsuzlukların önüne geçmekte, yanıt alınamayan olgularda ameliyat yapılmaktadır. Genel izlenim OK-432'nin yan etkilerinin daha az, etkinliğinin daha fazla olduğu yönündedir. Ancak bu konunun ve kombine tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir. Sonuç olarak, çocukluk çağı lenfanjiom olgularında OK-432 ve bleomisin skleroterapisi oldukça güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir. OK-432 ve bleomisin skleroterapisi yaygın boyun-yüz lenfanjiomlu olgularda tedaviye katkı sağlar. Her iki maddenin de skleroterapi dozlarında yan etkileri ihmal edilebilecek kadar azdır. Bu nedenle lenfanjiomlu olgularda

öncelikle skleroterapi uygulanmalı, yanıt alınmazsa cerrahi tedavi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Barker OA, Thonell S, King P, et al: Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg* 30: 1282, 1995
2. Claesson G, Kuylenstierna R: OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 65: 1, 2002
3. Feins NR: Lymphatic disorders, in O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds): *Pediatric Surgery*. St Louis. Missouri. Mosby-Year Book 1998, p:1973
4. Gagliardini V, Fernandez FA, Lee R, et al: Prevention of vertebrate neuronal death by the *cmrA* gene. *Science* 263: 826, 1994
5. Giguere CM, Bauman NM, Smith RJH, et al: New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 111: 1066, 2002
6. Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, et al: Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy. A prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1137, 2002
7. Mulliken JB, Fishman SJ: Vascular anomalies: Hemangiomas and malformations, in O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds): *Pediatric Surgery*. St Louis. Missouri. Mosby-Year Book 1998, p:1936
8. Ogita S, Tsuto T, Takahashi T: A case report of sclerosing therapy with OK-432 for cystic hygroma in children. *Geka* 49: 421, 1987
9. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa: Intracystic injection of OK-432: A new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 74: 690, 1987
10. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al: OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 29: 784, 1994
11. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al: OK-432 therapy of lymphangioma in children: Why and how does it work? *J Pediatr Surg* 31: 477, 1996
12. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, et al: Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J Pediatr Surg* 27: 440, 1992
13. Şanlıalp İ, Karnak İ, Tanyel FC, et al: Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:795, 2003
14. Smith RJH, Burke DK, Sato Y, et al: OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 1195, 1996
15. Sung MW, Lee DW, Kim DY, et al: Sclerotherapy with Picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. *The Laryngoscope* 111: 1430, 2001
16. Tanigawa N, Shimomatsuya T, Takahashi K, et al: Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion. *Cancer* 60: 741, 1987
17. Torisu M, Katano M, Kimura Y: New approach to malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. Improvement of host immunity and prolongation of survival. *Surgery* 93: 357, 1983
18. Uchida A, Micksche M: Intrapleural administration of OK-432 in cancer patients: Activation of NK cells and reduction of suppressor cells. *Int J Cancer* 31: 1,1983
19. Qin ZP, Xin ZF, Ren L, et al: Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86: 139, 1998
20. Wu MP, Wu RC, Lee YS, et al: Spontaneous resolution of fetal mediastinal cystic hygroma. *Int J Gynaecol Obstet* 48:295-298, 1995