

KLİNİK ARAŞTIRMA**ÇOCUKLARDA LENFANJİOMALARIN
SAĞALTIMINDA İNTRALEZYONAL BLEOMYCİN
İNJEKSİYONU****INTRALESIONAL BLEOMYCİN INJECTION IN LYMPHANGIOMAS
TREATMENT IN CHILDREN**

Ali SAYAN
Tunç ÖZDEMİR
Mehmet CAN
Ahmet ARIKAN
Ümit BAYOL

ÖZET

AMAÇ: Tümüyle çıkarılması olanaksız lenfanjiomalarda cerrahi ile birlikte veya tek başına Bleomycin İnjesiyonunun uygulanabilecek bir sağaltım yöntemi olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Lenfanjiom ön tanısı ile Ocak 1990-Mart 2009 arasında kliniğimize yatırılan ve sağaltım için cerrahi ile birlikte veya tek başına Bleomycin injeksiyonu uygulanan 10/365 ile 11 arası yaşlarda; 19 hasta (12 erkek 7 kız,) geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Lenfanjiomun sağaltımında kliniğimizin yaklaşımı total çıkarılma olduğu halde yerleşimi veya büyüklüğü nedeniyle total çıkarılmayan lenfanjiomalara ya bölümsel eksizyon sonrası veya eksizyon yapılmadan Bleomycin, 0,5 mg/kg dozunda intralezyonal olarak injekte edilmiştir. Lenfanjiom tamamen kayboluncaya kadar veya yaşamsal yapılardan uzaklaşarak tam çıkarılabilecek büyüklüğe ininceye kadar Bleomycin injeksiyonu 4-6 hafta aralar ile uygulanmıştır.

BULGULAR: Sağaltım için hastalarımızdan 8'ine bölümsel eksizyon ile birlikte, 11'ine tek başına Bleomycin injeksiyonları uygulanmıştır. Lenfanjioma, bölümsel eksizyon uygulanan hastalarda ortalama 3, yalnızca Bleomycin uygulanan hastalarda ise ortalama 3 ile 9 injeksiyon sonrası tümüyle kaybolmuş veya küçüldüğü için tam olarak çıkarılmıştır. Yineleme 1 hastada görülmüş (%5,9) ve yapılan tek doz Bleomycin ile lezyon kaybolmuştur. Tüm hastalar izlenmektedir.

SONUÇ: Lezyonun tam olarak çıkarılması kesin sağaltım olmasına rağmen büyüklüğü ve yerleşimi nedeniyle tam olarak çıkarılmayan lenfanjiomlarda, Bleomycin injeksiyonu cerrahi ile beraber veya tek başına uygulanabilecek sağaltım yöntemi olabilir düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Çocuk, İntralezyonal bleomycin injeksiyonu, Lenfanjiom.

Çocuk Cerrahisi Kliniği

(Op. Dr. A. Arıkan Kli. Şefi, Op. Dr. A. Sayan, Başasistan, Op. Dr. T. Özdemir, Dr. M. Can)

Patoloji Laboratuvarı

(Doç. Dr. Ü. Bayol Lab. Şefi)

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35120 İZMİR

Yazışma: Op. Dr. A. Sayan

SUMMARY

AIM: To search if bleomycin injection is a method alone or with operation for the treatment of irresectable lymphangiomias.

MATERIAL AND METHOD: 19 patients (12 boys, 7 girls) between 10/365 and 11 year-old who were brought to our clinic between January 1990-March 2009 and Bleomycin injection alone or with an operation for the treatment were evaluated retrospectively. Although total resection is the choice of treatment in our clinic. Bleomycin 0,5 mg/kg was injected primarily or after partial tumor excision in irresectable lymphangiomias. Bleomycin injection continued with

4-6 week intervals until lymphangioma lost totally or got smaller enough to be extirpated without injuring the vital structures.

FINDINGS: In 8 patients, partial excision was performed after Bleomycin Injection, while Bleomycin injection was enough in 11 patients. Median injection number was three in excision group, while this number was between 3 and 9 in injection alone group. Recurrence was seen in only one case (5.9%) and it was relieved after a last injection of bleomycin. All patients have been examined periodically. Lymphangioma lost totally or taken out totally as it got smaller approximately 3 in partial excision, and 3-9 in only Bleomycin injection. Relapse was seen in 1 patient (5,9%) and it lost after a single dose of Bleomycin. All the patients are under control.

CONCLUSION: Although taking out the lesion totally is the choice of treatment, we think that Bleomycin injection can be a treatment method applied alone or with operation, if lymphangioma can not be taken out because of its near position to vital structures.

Key words: Child, Intralesional bleomycin injection, Lymphangioma.

GİRİŞ

Lenfanjiom, lenfatik kanalların anormal gelişiminden kaynaklanan, birbiriyle ilişkili lenf kanalları ve kistik boşluklardan oluşmuş doğumsal lenfatik bir malformasyondur. En sık boyun (%75), koltuk altı (%20) ve daha az olarak (%5) mediasten, retroperitoneal alan ve göğüs duvarında yerleşirler (1-19). Kliniğimizde bölümsel (parsiyel) eksizyon ile birlikte veya tek başına bleomycin injeksiyonu uygulanarak sağaltılan olguların özellikleri geriye dönük incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

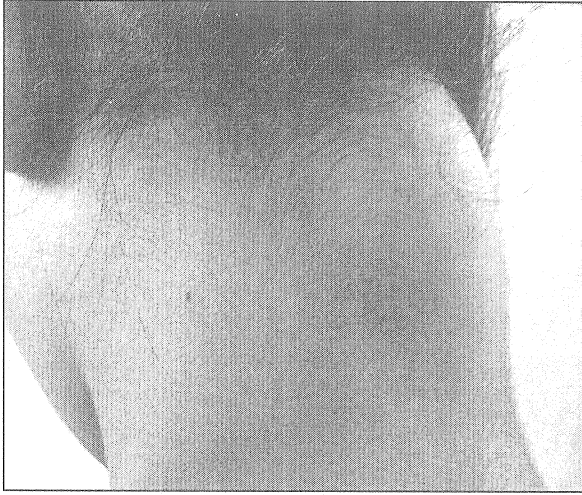
Kliniğimize Ocak 1990-Mart 2009 arasında lenfanjioma tanısı ile yatırılan ve sağaltım için bölümsel eksizyon ile birlikte veya tek başına bleomycin injeksiyonu uygulanan 12'si erkek 7'si kız toplam 19 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları 10 gün ile 11 yaş arasında değişmektedir. Hastalara açın-sama olarak direkt grafi, ultrasonografi (US); gerekli olan olgularda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Kistik lenfanjiomaların sağaltımı için kullanılan bleomycin, görece düşük toksisitede olan bir kemo-terapi ajanıdır. bleomycin, 0,5mg/kg. dozda intralez-yonal uygulanmıştır. Büyük lezyonlarda 1 mg/ml., küçük lezyonlarda 2 mg/ml. olacak şekilde hazırlanan

bleomycin, lezyona 23 numaralı iğne kullanılarak 1 veya 4 noktadan injekte edilmiştir.

BULGULAR

Kliniğimizde Ocak 1990-Mart 2009 arasında bölümsel eksizyon ile birlikte (Grup A) veya tek başına bleomycin injeksiyonu ile (Grup B) sağaltılan hastaların 8'i (%42,1) bir yaş veya altındadır. Lezyonun yerleşim yerleri incelendiğinde boyun 10 hasta (%52,6) ile ilk sıradadır (Resim 1). Ancak lenfanjiomanın hastalarımızın birinde boyundan supraklaviküler boşluğa doğru, birinde ise birbiri ile ilişkili 4 kitle halinde boyundan koltuk altına doğru uzandığı görülmüştür. Boyundaki lenfanjiomaların 4'ünün ise özofagus, plevra veya A. Karotis kommunis gibi yaşamsal yapılara yapışıklık gösterdiği belirlenmiştir. Lenfanjioma, 6 hastamızda (%31,5) koltuk altı ve omuz bölgesinde yerleşmiştir ve 3'ü koltuk altından göğüs duvarına doğru uzanım göstermektedir. Lenfanjioma, diğer hastalarımızın 1'inde (%5,3) göğüs yan duvarında, 1'inde (%5,3) göğüs ve karın yan duvarında (Resim 2, 3), diğeri (%5,3) karın içinde yerleşim göstermektedir. Tek lezyonu olan 5 hastaya ve 2 ila 4 arası kitlesi olan 3 hastaya bölümsel eksizyon ile birlikte ilk injeksiyon eksizyon sırasında olmak üzere 1 ile 5 doz arasında bleomycin injeksiyonu (Grup A); diğeri 11 hastaya ise 3 ile 5 doz arasında yalnızca

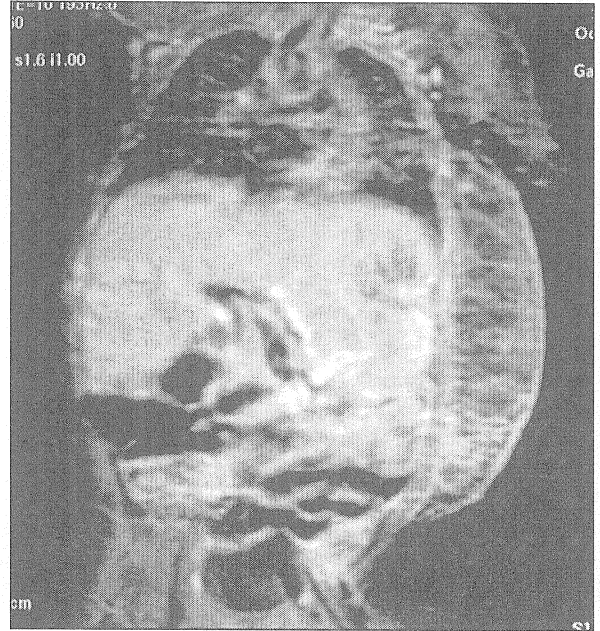
intralezyonal bleomycin enjeksiyonu (Grup B) uygulanmıştır. Grup B hastalarımızdan 2'sinin sağaltımı sürmekte olup kitleler %50-70 oranında küçülmüştür. Sağaltımı sona eren 17 hastamızın 13'ünde kitleler tamamen kaybolmuş (%76,5); diğer 4 hastamızda ise kitleler %80 ile 90 arasında küçüldüğünden (%23,5) tümüyle cerrahi olarak çıkarılmıştır. Grup A hastalarımızın birinde yineleme görüldüyse de kitleye uygulanan tek doz bleomycin ile bu kitle de kaybolmuştur. Klinik ve histopatolojik yönden yapılan incelemede hastaların 7'sinde (%36,8) bölme izlenmiştir. Hatasalarımızın klinik bilgileri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.



Resim 1. Ense yerleşimli bir hastamızda kitlenin görünümü



Resim 2. Göğüs ve karın duvarı yerleşimli bir hastamızda kitlenin görünümü



Resim 3. Göğüs ve karın duvarı yerleşimli hastamızdaki kitlenin BT görünümü

TARTIşMA

Kistik lenfanjioma lenfatik kanalların anormal gelişiminden kaynaklanan, tüm çocukluk çağı tümörlerinin %5-6'sını oluşturan ve 6000-16000 doğumda bir görülen doğumsal bozukluktur. Kistik boşluklar ve birbiriyle ilişkili çok sayıda lenfatik kanallardan oluşurlar ve hemanjiomların lenfatik yansimasıdır (1-17). Genellikle lenfatik akımın yoğun olduğu boyun ve koltuk altında sıktır. Lenfanjomaların %75'i boyunda, %20'si koltuk altında ve %5'i ise mediyaşten, retroperiton, toraks duvarı, kolon, dalak, karaciğer ve skrotumda görülr. Boyunda yerleşen lenfanjomaların %3-10'u mediyaştene doğru uzanım gösterir ve yayınlarda yalnızca %1'den daha az oranda mediyaşten yerleşimlidir (1-17). Karın içi yerleşimli lenfanjomalar ise çoğunlukla 2 yaş altında görülr ve mezenter yerleşimlidir (3). Ancak erişkinlerde bildirilen olgular da bulunmaktadır (18,19).

Makroskopik olarak sınırları net belirlenemeyen kapsülsüz, beyaz-gri renkte seröz içeriğe sahip değişik morfolojilerde olabilen yumuşak kitleler olarak izlenirler. Lezyonlar histolojik olarak vasküler endotel ile döşeli, geniş, multiloküler olabilen kistlerle karakterizedir (1-6,9).

Tablo 1. Bölümsel eksizyon ile birlikte Bleomycin injeksiyonu uygulanan hastalarımızın klinik özellikleri.

Yaş	Cins	Yerleşim	Boyut (cm)	Septa	Bl İnjesiyon Sayısı	İzlem
25/365	K	Sağ servikalde supraklavikülere	8x3x3	Yok	2	7 haftada kayboldu
45/365	K	Sol koltuk altından toraks duvarına	9x8x4	Yok	2	5 haftada kayboldu
4/12	E	Sağ servikalde koltuk altına	6,5x4x1, 5x3x1, 4x3x2, 3x1x0,5	Yok	4	14 haftada %85 küçüldü+TE.
14/12	K	Treitz distalinde mezenterde	5x4x4, 4x3x2, 2x2x1	Var	1	6 haftada kayboldu
2	E	Sağ koltuk altından toraksa	10x8x6	Var	5	20 haftada kayboldu
8	K	Sol servikalde 2 kitile	4x3x3, 3x2x1	Yok	3	12 haftada kayboldu
8	E	Sol koltuk altında	8x8x4	Var	4	8 haftada 3 doz BL ile kayboldu ama yineledi 1 doz BL ile 3 haftada tamamen kayboldu
9	E	Sol servikalde	5x5x4	Yok	3	10 haftada kayboldu

BL: Bleomycin, TE: Total eksizyon

Tablo 2. Yalnızca Bleomycin injeksiyonu uygulanan hastalarımızın klinik özellikleri

Yaş	Cins	Yerleşim	Boyut (cm)	Septa	Bl İnjesiyon Sayısı	İzlem
2/12	K	Sağ koltuk altı	8x6x3	Yok	4	14 haftada kayboldu
8/12	E	Sağ servikal	6x6x4	Yok	4	13 haftada %80 küçüldü+TE.
1	K	Sağ koltuk altından toraksa	10x6x3	Var	5	17 haftada %80 küçüldü+TE.
1,5	E	Sol servikalde damar sinir paketine yapışık, ense uzanımı	9x5x4	Yok	3	10 haftada kayboldu
2	E	Sol koltuk altında	8x7x5	Yok	4	13 haftada kayboldu
5	K	Sağ servikalde pleura, özofagus ve A. Carotise yapışık	8x7x4	Var	4	14 haftada kayboldu
6	E	Sağ servikalde damar-sinir paketine yapışık	7x6x4	Yok	4	14haftada kayboldu
7	E	Sol servikalde özofagus ve damar-sinir paketine yapışık	5x5x2	Yok	3	9 haftada kayboldu
9	E	Toraks sağ yan duvarı	15x10x8	Var	4	12 haftada %90 küçüldü+TE.
11	E	Sağ servikal	11x8x6	Var	3	10 haftada %70 küçüldü. Sağaltımı sürüyor
10/365	E	Torakoabdominal deri altı	20x10x10	Yok	2	7 haftada %50 küçüldü. Sağaltımı sürüyor

BL: Bleomycin, TE: Total eksizyon

Sadece kist sıvısının tekrarlayan aspirasyonlarının bile kistik lenfanjioma sağaltımında yeterli olabileceği gösterilmiş (5) olmakla birlikte tüm bu uygulamaların birden fazla yinelenme gereği ve yinelenme olasılığı, cerrahi sağaltımı birinci seçenek olarak ortaya çıkarılmaktadır. Ancak, kitlenin yerleşim yeri ve uygulanan sağaltımın etkinliği sağaltım planlanmasında öne çıkan etkenlerdir (1-5). İnfrahioid yerleşimli olan lezyonlara göre suprahoid lezyonlarda yinelenme veya bölümsel çıkarılabilme daha sıktır (3). Geniş eksizyonlar veya enfeksiyonlar sonrası gelişen kötü skar dokusu estetik sorunları da beraberinde getirmektedir. Ayrıca kistik lenfanjiomaların cerrahi sağaltımının büyük damar ve sinirleri zedeleme riski nedeniyle intralezyonel sklerozan ajanların injeksiyonu cerrahi girişimle birlikte veya primer sağaltımda kullanılabilir (3,10). Hatta kromozomal veya yapısal anomalisi bulunmayan ve hidrops fetalis riski taşıyan kistik higromalı veya lenfanjiomalı fetüslerde US eşliğinde intrauterin, intralezyonel injeksiyon şeklinde seçilmiş olgularda bir sağaltım seçeneği olabileceği gösterilmiştir (10). Bu sklerozan ajanlar; *Streptococcus pyogenes*'in ısı ve Penicillin G ile virülansı azaltılmış bir süşunun liyofilize edilmiş bir preparatı, nonsitotoksik bir immün uyaran olan OK-432, görece daha düşük toksisitede bir kemoterapi ajanı olan bleomycin, etibolik (mısırdan derive bir alkol), asetik asit ve tetrasiklidir (7-19). Karın içi lenfanjiomalarda daha önce perkütan olarak US eşliğinde etanol veya saf alkol uygulanmışsa da elde edilen başarı sınırlı kalmıştır. Ancak, asetik asit injeksiyonu ile başarılı sonuçlar alınmıştır (3). Bleomycin, sitotoksik anti-tümör antibiyotik olarak ilk olarak 1966 yılında Umezawa tarafından kullanılmıştır. Kemik iliğine zararı olmayan, lenfoma ve testis tümörlerinin kemoterapisinde kullanılır ve damar endotelini etkileyerek özgül sklerozan etki oluşturur. Sklerozan etkisi ilk olarak 1977 yılında Jura tarafından intralezyonel injeksiyon şeklinde 8 kistik higromanın sağaltımında kullanılmış ve tüm hastalarda tam iyileşme görülmüştür (5). Bleomycin ve OK-432'nin kolay bulunabilmesi ve düşük maliyetleri kullanımlarının yaygınlaşmasına neden olmuştur (5-19). Yayınlarında, bleomycin ve diğer sklerozan ajanların sağaltım için kullanıldığı lenfanjiomaların yanında "hemodinamik olarak düşük akımlı" olarak adlandırılan doğumsal damarsal malformasyonların da bildirildiği seriler bulunmaktadır (9,15). Muir serisinde lezyonun tam kaybolma oranını % 42 (hemanjiom % 49, venöz malformasyonlar % 32 ve kistik higroma % 80),

belirgin küçülme oranını % 38 (hemanjioma % 38, venöz malformasyon % 52, kistik higroma % 13 ve diğer lenfanjiomalar % 50) olarak bildirmiştir. Ayrıca 1 yaş altındaki çocuklarda 0,5-1 mg/kg vücut ağırlığı; 1 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde her seferinde 1-15 mg dozu önermekte ve injeksiyonlar arasında yarıyıl reaksiyonların düzelmesi için en az 3-4 haftanın geçmesi gerektiği belirtilmektedir (15). Yayınlarında belirtilen dozlara uygun olarak serimizdeki hastalarda Bleomycin, 4-6 hafta aralar ile 0,5 mg/kg uygulanmıştır. Hastalarımızda lenfanjiomun kaybolma oranı (% 76.5) ve küçülme oranı (% 23.5) Muir'in bildirdiği oranlar ile yakınlık göstermektedir. Grup A hastalarımızın yalnızca 1'inde yinelenen kitlenin yayınlarda yinelenme konusunda bildirilen bilgilere karşıt olarak infrahioid yerleşimde (koltuk altı) olması önemlidir. Ayrıca yinelenme nedeni kitle içinde septasyonun varlığı ile de açıklanamaz. Çünkü, septasyon görülen diğer 5 hastamızda yinelenme görülmemiştir. Bu nedenlerle kitlenin aslında bölümsel eksizyondan sonra yapılan 3 doz bleomycin injeksiyonu ile tam olarak kaybolmadığı, eksik sayıda injeksiyon nedeniyle kitlenin tekrar büyüdüğü düşünülmüştür. Yinelenen kitleye uygulanan tek doz bleomycin ile kitlenin tamamen kaybolması bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca komplikasyon olarak nezle benzeri reaksiyon, ülserasyon, bölümsel ve geçici saç kaybı, lezyon üzerinde selülit ve bleomycinin toplam 450 mg. üzerinde yalnızca sistemik verilmesi durumunda pulmoner fibrozis hatta ölüm olacağını bildirilmiştir (15). Serimizde de bleomycin uygulanmasına bağlı herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Tüm hastalarımızın izlemi sürmektedir.

Sonuç olarak cerrahi girişim, lenfanjioma gibi kitlelerin sağaltımında ilk seçenek olmakla birlikte intralezyonel bleomycin injeksiyonu lezyonun yerleşim yeri ve hastanın sağaltımdan gördüğü yarar dikkate alınarak iyi bir sağaltım seçeneği olabilir. Hatta bu iki yöntemin birlikte kullanılması daha kısa sürede daha iyi estetik sonuçların alınmasını sağlayabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kennedy TL.: Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope*. Suppl 1989; 49: 1-10.
2. Charabi B, Bretlau P, Bille M, Holmelund M: Cystic hygroma of the head and neck—a long-term follow-up of 44 cases. *Acta Otolaryngol. Suppl* 2000; 543: 248-50.

3. Park SW, Cha IH, Kim KA, Hong SJ, Park CM, Chung HH: Percutaneous sclerotherapy using acetic acid after failure of alcohol ablation in an intra-abdominal lymphangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004; 27: 285-7.
4. Sarin YK.: Cystic hygroma. *Indian Pediatr.* 2000; 37: 1139-40.
5. Burezq H, Williams B, Chitte SA: Management of cystic hygromas: 30 year experience. *J Craniofac Surg.* 2006; 17: 815-8.
6. Ogita K, Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Masumoto K, Tsukimori K, et al: Outcome of fetal cystic hygroma and experience of intrauterine treatment. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 105-10.
7. Baskın D, Tander B, Bankaoğlu M: Local bleomycine injection in the treatment of lymphangioma. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15: 383-6.
8. Orford J, Barker A, Thonell S, King P, Murphy J: Bleomycin therapy for cystic hygroma. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1282-7.
9. Mathur NN, Rana I, Bothra R, Dhawan R, Kathuria G, Pradhan T: Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 75-80.
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. Tanigawa N, Shimomatsuya T, Takahashi K, Inomata Y, Tanaka K, Satomura K, et al: Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion. *Cancer.* 1987; 60: 741-9.
12. Sung MW, Chang SO, Choi JH, Kim JY: Bleomycin sclerotherapy in patients with congenital and lymphatic malformation in the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 1995; 16: 236-41.
13. Sanlıalp I, Karnak I, Tanyel FC, Őenocak ME, Bykpmuku N: Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 795-800.
14. Seigal RD, Schiffman FJ: Systemic toxicity following intracavitatory administration of bleomycin. *Chest.* 1990; 98: 507.
15. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO: Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int.* 2004; 19: 766-73.
16. Okada A, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Kamata S: Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 440-3.
17. Sarıhan H, Mocan H, Yıldız K, AbeŐ M, Akyazıcı R: A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1997; 7: 158-62.
18. nal A, Yazıcı P, nen Z, ErbiŐ H, Kılı M: Mezenterik lenfanjiom olgusu. *Tepecik Hast. Derg.* 2008; 18: 40-3.
19. Yksel İ, Salimoğlu S, ınarlıer Y, Bostancı MT, oŐkunay H, İnan HO: Dalakta kistik lenfanjiom olgusu. *Tepecik Hast. Derg.* 2008; 18: 48-50.

İLETİŐİM

Op. Dr. A. Sayan
Kazım Dirik Mah.
Ankara Cad. No: 259/14
35040 Bornova/İzmir
Tel: 0 232 469 69 69 / 3228
Cep: 0 532 4124681
e-posta: alisayan@superonline.com

Başvuru : 15.07.2009

Kabul : 10.11.2009