

Japansk metod revolutionerar behandlingen av lymfangiom

Stora lymfangiom på halsen hos barn har hittills behandlats operativt och/eller med olika skleroserande ämnen. Resultatet har dock varit mycket blandat. Lokala injektioner med ett nytt läkemedel synes däremot ha god effekt. Medlet torde innebära att behovet av kirurgisk behandling minskar. Ingen påtaglig ärrbildning uppträder, och den volymminskning som sker förenklar eventuell kompletterande operation.

Cystiskt lymfangiom är en kärldmissbildning, som vanligen är synlig redan vid födelsen och som framför allt är lokaliserad till hals och nacke (hygroma colli, HC). Utan behandling går sällan lymfangiomet i regress [1-2]. Däremot finns risk att det växer och ger symtom. Tillståndet kan inte bara ge påtagliga kosmetiska problem, barnet kan också ha svårt att andas och att svälja. Det beror på att lymfvävnaden inte sällan engagerar tunga, svalg, larynx och mediastinum och kan dislokera luftstrupe och matstrupe.

Recidivrisk med operation

Fortfarande är operation den behandling som i första hand rekommenderas enligt läroböckerna. På grund av missbildningens infiltrativa karaktär kan det vara svårt att vid operation undvika nerv- och kärlskador. Utan större och ibland stympanande ingrepp är det

Författare

GÖSTA CLAESSION

med dr, biträdande överläkare

LENA GORDON

avdelningsläkare, barnkirurgiska kliniken och barnröntgen; båda vid S:t Görans/Karolinska sjukhuset

RICHARD KUYLENSTIERNA

docent, klinikchef, öron-, näs- och halskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

dessutom svårt att få radikalitet. Recidivrisken ökar, och man kan tvingas till upprepade operationer.

Följden har blivit att man provat andra behandlingsformer. Så har t ex olika skleroserande medel sprutats direkt i lymfangiomet. Som exempel kan nämnas bleomycin [3], Sotradecol [4] och till och med kokande vatten [5] och fiskleverolja [5], som använts med ibland tydlig skrumpningseffekt. Risken är emellertid stor för allvarliga biverkningar, bl a för cellnekros med betydande ärrbildning i omkringliggande vävnad.

Ethibloc har prövats på barn med ytliga lymfangiom med viss effekt, där dock biverkningsfrekvensen inte var ringa [6]. Särskild varning är utfärdad av producenten för behandling av barn med detta preparat.

Japanska metoder prövas i Skandinavien

Sedan mer än tio år har Ogita [6-8] i Japan med framgång provat att injicera OK 432 (Picibanil, Chugai Pharmaceutical Co, Tokyo, Japan) lokalt i lymfangiom. Preparatet består av lyofiliserade fragment av en lågvirulent stam av *Streptococcus pyogenes*, grupp A. Ogita har kunnat observera en bestående och markant minskning av storcystiska lymfangiom i mer än 90 procent och i småcystiska (s k kavernösa) i knappt 50 procent utan allvarlig systempåverkan och påtaglig ärrbildning [7-9].

Avsikten med vår (icke randomiserade) studie var att se om detta fina resultat skulle stå sig vid prövning i Skandinavien.

Fem patienter har behandlats

Fem barn som konsekutivt fått diagnosen HC har hittills behandlats med OK 432 på barnkirurgen på S:t Görans/Karolinska sjukhuset efter tillstånd av den lokala etiska kommittén och av Läkemedelsverket. Två (patient 1 och 5) är ännu inte färdigbehandlade, varav en (patient 5) endast har följts kortare tid. Båda har dock tagits med (se Tabell I).

Diagnosen HC kunde fastställas enkelt kliniskt och med datortomografi

och ultraljud på grund av den karakteristiska bilden av kärlfattiga septrerade cystbildningar med låg attenuering.

Inkluderade i studien var barn med HC utan annan lymfangiomlokalisering primärt och med gott allmäntillstånd och normala blod- och urinprov (Hb, leukocyter, diff, C-reaktivt protein och Ecur).

Exkluderade var de barn som hade annan allvarlig sjukdom och penicillinallergi (preparatet är pc-behandlat). I händelse av akut infektion uppsköts behandlingen tills barnet tillfrisknat. Injektionsbehandlingen med OK 432 skedde alltid i narkos och med ultraljudsvägledad punktion (Acuson, Mountain View, Calif, 7 MHz transducer).

Efter punktion och aspiration av de större cystorna insprutades OK 432-substansen i spädning 0,1 mg/10 ml fysiologisk koksaltlösning. Fanns bara små cystor injicerades substansen direkt i lymfvävnaden utan försök till aspiration. Vid varje tillfälle gavs högst 0,2 mg. Som analgetika gavs paracetamol. Injektionerna upprepades ungefär var sjätte vecka men avbröts efter sex gånger om lymfangiomet inte minskat under tiden.

Fall 1

Den första patienten är en flicka som med sina föräldrar invandrat från Nicaragua. Till vänster på halsen hade hon ett HC av småcystiskt typ som var synligt sedan födelsen. Efter hand ökade det i storlek och blev kosmetiskt störande. I hemlandet föreslogs expektans, då operation ansågs alltför farlig. Hon erhöll sin första injektionsbehandling med OK 432, då hon var 4,5 år (se Tabell I). Efter ytterligare fyra behandlingar var hennes HC knappt synligt längre. Tyvärr förlorades kontakten med henne under nära ett halvår, bl a på grund av språksvårigheter. Under tiden hade lymfangiomet åter vuxit men var fortfarande småcystiskt. Ytterligare en injektion har givits, men svullnaden kvarstår. Operation har diskuterats.

Fall 2

Den andra patienten är en pojke med ett barnhuvudstort HC av storcystiskt

Tabell I. De första fem barnen med stort lymfangiom på halsen som behandlats med OK 432 på barnkirurgiska kliniken, S:t Göran/Karolinska sjukhuset.

Patient	Typ HC	Födelseår och månad	Kön	Ålder vid första behandlingen	Total injektionsmängd OK 432	Antal behandlingar	Behandlingstid	Slutresultat
1	småcystiskt	9010	F	4,5 år	0,7 mg	6	1 år 3 månader	Temporär regress; operation diskuteras
2	storcystiskt	9502	P	2,5 månader	0,8 mg	7	9 månader	50 procents minskning men engagemang av mediastinum, därför operation
3	storcystiskt	9502	P	1 år 4 månader	0,8 mg	4	3 månader	Fullständig klinisk regress
4	storcystiskt	9212	F	3 år 4 månader	1,2 mg	6	10 månader	Fullständig klinisk regress
5	storcystiskt	9403	F	2 år 8 månader	1,2 mg	6	7 månader	Obetydlig rest (september -97)

typ till vänster på halsen. Han fick nödintuberas på grund av andningssvårigheter, som lymfangiomet förorsakade. Sedermera blev han trakeostomerad. Trots tidvis betydande sväljningsproblem har han klarat sig utan gastrostomi. Sammanlagt har han fått sex injektionsbehandlingar med OK 432, vilket resulterade i nästan 50-procentig minskning av HC's volym.

Samtidigt förelåg dock ett mediastinalt engagemang med kompression av trakea. Därför beslöts om operation. Som komplikation till ingreppet utvecklade han en accessoriusskada, som dock var övergående. Han fick ytterligare en injektionsbehandling postoperativt på grund av ett mindre recidiv. På epiglottis kvarstår ett körsbärsstort lymfangiom som vi planerar att avlägsna. Så småningom bör också trakeostomin kunna läggas ned. Pojken har inte längre ett avvikande utseende, han är pigg och utvecklas helt normalt.

Fall 3

Denna patient är en pojke med ett storcystiskt HC till vänster på halsen. Det var synligt redan vid födelsen. Vid sju månaders ålder punkterades hans HC på 68 ml som enda behandling. Redan efter några timmar svullnade han upp igen på grund av blödning i cystvävnaden, vilket krävde blodtransfusioner. Under det närmaste året skedde ytterligare progress. Då han var 1 år och 4 månader gavs första OK 432-injektionen (Figur 1A). Sammanlagt har tre injektioner givits. Nu återstår som enda rest lite överskott av hud men utan påtaglig ärrbildning (Figur 2A). På CT ser man dock smärre rester av inert lymfvävnad (Figur 1B och 2B).

Fall 4

Patienten är en flicka som hade ett storcystiskt HC, som syntes första gången då hon var drygt 2,5 år. Det hade en diffus avgränsning ned mot ena skuldran och ökade kraftigt i storlek. Injektionsbehandlingen kunde påbörjas



A



Figur 1. A. Pojke med lymfangiom på halsen (fall 3). Föräldrarna har gett tillstånd till publicering. B. Datortomografibild av pojkens halsregion (fall 3).



A



Figur 2. A. Samma pojke som i Figur 1A efter avslutad behandling med OK 432. B. Motsvarande datortomografibild. Observera den markanta minskningen av lymfangiomet.

efter knappt ett år. Första gången tömdes 170 ml lymfa, sjätte avslutande gången endast någon enstaka ml. Hennes HC har kliniskt gått helt tillbaka, och hittills har vi inte sett några tecken på recidiv (Figur 3 och 4).

Fall 5

Fall 5 är en flicka som hade ett storcystiskt HC till höger på halsen. Det var påtagligt redan vid födelsen och ökade sedan ytterligare i storlek. Första injektionsbehandlingen gavs då hon var 2 år



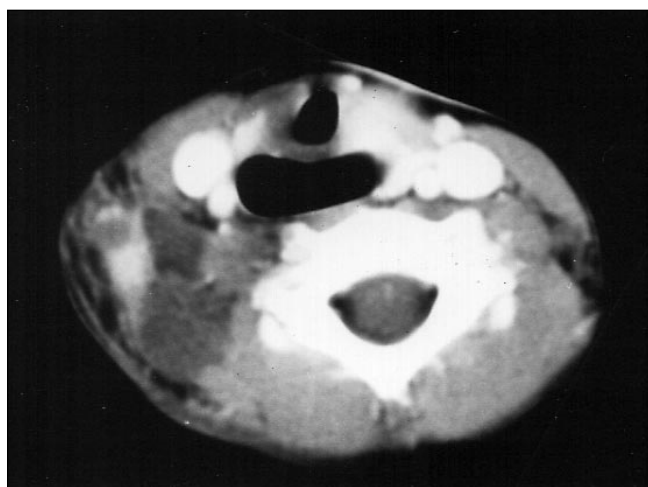
A **Figur 3.** A. Flicka med lymfangiom på hals-skuldra (fall 4). Föräldrarna har gett tillstånd till publicering.
B. Datortomografibild av flickans halsregion (fall 4).



B



A



B **Figur 4.** A. Samma flicka som i Figur 3A efter avslutad behandling.
B. Motsvarande datortomografibild. Endast smärre rester återstår av lymfangiomet.

och 8 månader. Till dags dato (17 september) har sex behandlingar givits. Redan efter den andra började lymfangiomet minska, och nu kvarstår endast en brunbönestor subkutan vävnadsrest utan hudengagemang. Inga ytterligare behandlingar planeras.

Som framgår av fallbeskrivningarna och av Tabell I fick två av de fem barnen full klinisk regress och ett tredje nästan fullständig klinisk regress. Även hos övriga två har det skett en betydande minskning, dock utan tillräckligt bestående effekt. Samtliga barn fick en förväntad lokal inflammatorisk retning och feber under två till fyra dagar. Den temporära svullnaden kunde vara betydande men medförde aldrig några andnings- eller cirkulationsproblem. Som regel kunde barnen åka hem efter några timmar på dagvårdsavdelningen. Två patienter som bodde långt från sjukhu-

set fick dock stanna två till tre dagar efter behandlingen.

Cystorna minskade hos samtliga

För samtliga fem patienter med HC har OK 432-behandling medfört att cystorna minskat eller i det närmaste försvunnit. En patient (fall 1) har fått återfall. Hon var den enda som från början hade ett småcystiskt lymfangiom, och recidivet skedde i samband med ett icke önskat avbrott i behandlingen.

Underlättade operation

Hos den enda opererade patienten (fall 2) avstod vi från att fullfölja injektionsbehandlingen, då vi inte ville utsträcka den till att också omfatta den mediastinala komponenten av lymfangiomet. Rent tekniskt underlättades

operationen av den uppkomna volymminskningen och av avsaknaden av besvärande ärrbildning. Vi kunde dessutom med framgång via vanlig hudpunktion injicera en subklavikulär cysta som inte påträffats vid operationen eller som recidiverat. Det var särskilt tillfredsställande eftersom vävnadsskada och ärrbildning efter operation eller konventionell sklerosering vanligen minskar effekten av OK 432-behandling.

Infördes som immunterapi

Ursprungligen användes OK 432 enbart som immunterapi vid maligna tumörer. Hos en del karcinomatospatienter med pleuravätska och/eller asciter såg man att vätskan minskade. Däremot iaktogs aldrig några tydliga vävnadsnekroser eller allvarliga systemreaktio-

ner som kunde sättas i samband med behandlingen av dessa patienter [7].

Bland 30 000 patienter som fått OK 432 förekom inga dödsfall som kunde sättas i samband med behandlingen [10]. Endast 14 patienter behandlade med OK 432 utvecklade allergiska reaktioner som krävde akuta åtgärder [10]. Som jämförelse kan nämnas lungfibros med fatalt förlopp efter injektion av bleomycin [11] och ett hjärtstillestånd efter injektion av en analog till Sotradecol [12].

Kraftig lokal inflammation följs av regressionsfas

Trots den temporärt kraftiga lokala inflammationen efter OK 432-injektionerna ser man praktiskt taget ingen nekros eller ärrbildning vare sig i cystornas endotelvägg eller i intilliggande bindväv, muskulatur och hud [13, 14]. Man ser inte heller mikroembolier, vilket möjligen kan bero på förekomst av plasminreceptorer på OK 432-fragmenten, som ger hög plasminaktivitet [15]. Vid analys av innehållet i OK 432-injicerade lymfangiomcystor har man funnit en kraftig ökning av cytokiner och vita blodkroppar. Första dagen ökar TNF (tumörnekrosfaktor) samtidigt med neutrofiler och makrofager. IL-6 är däremot knappt mätbart i början men ökar ordentligt efter fyra dagar liksom NK-celler (CD56+) [16]. Den upprepa- de kraftiga lokala inflammationen åtföljs så småningom oftast av en regressionsfas. Dess uppkomstmekanism är dock föga känd. Man har spekulerat över att cystväggen skulle få ökad genomsläpplighet och därigenom öka eliminationen av lymfa med skrupning som följd [16].

Gångse behandling inte riskfri

Sammanfattningsvis kan konstateras att gångse behandling av lymfangiom på halsen är ett svårt avvägningsproblem. Utan påverkan på andningsvägar och sväljningsfunktion är operationsindikationen kosmetisk och kan vara förenad med rätt stora risker. Aspiration och behandling med tidigare använda skleroserande ämnen är sällan särskilt effektivt och kan till och med försvåra senare kirurgi.

Användningstillstånd i enskilda fall

Våra erfarenheter av OK 432 talar för att medlet har god effekt och att det bör prövas vidare. OK 432 är godkänt att användas av Japanese Ministry of Health and Welfare, medan svenska Läkemiddelverket hittills gett oss tillstånd att använda preparatet i enskilda fall. Varje år föds cirka tio barn i Sverige med större lymfangiom, som kan be-

handlas enligt denna metod på barnkirurgiska kliniken, S:t Görans/Karolinska sjukhuset.

Referenser

1. Ninh TN, Ninh TX. Cystic hygroma in children: A report of 126 cases. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 191-5.
2. Emery PJ, Bailey CM, Evans JNG. Cystic hygroma of the head and neck: A review of 37 cases. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 613-9.
3. Yura J, Hashimoto T, Tsuruga N, Shibata K. Bleomycin treatment for cystic hygroma in children. *Arch Japan Chir* 1977; 46: 607-14.
4. Svendsen P, Gunterberg B. Städa bland hemangiomen! *Läkartidningen*, 1997; 94: 137-9.
5. Brock ME, Smith RJH, Parey SE, Mobley DL. Lymfangioma. An otolaryngologic perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 14: 133-40.
6. Tovi M, Herbretaud D, Enjolras O, Merland JJ. Perkutan skleroterapi – enkel, snabb och repetitiv. *Läkartidningen* 1998; 95: 643-7.
7. Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takashi T. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987; 74: 690-1.
8. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432-therapy for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 263-70.
9. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymfangioma. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 784-5.
10. Ishida N, Hoshino T. A streptococcal preparation as a potent biological response modifier; OK-432 for cystic hygroma in children. *Geka* 1987; 49: 421-3.
11. Chabner B, Myers C, Coleman N, Johns D. The clinical pharmacology of antineoplastic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 1159-68.
12. Bera F, Jonville-Bera AP, Bandaly F, Bochereau G, Autret E. Cardiorespiratory arrest after injection of Trombovar (sodium tetradecyl sulfate). *Therapie* 1993; 48: 519-20.
13. Ishida N, Saito M. How have we elucidated the mechanism of action of OK-432? – Effector cells and cytokine induction. *Biotherapy* 1990; 4: 155-65.
14. Tsuchihashi Y, Ogita S. Histopathological study of the effect of OK-432 on lymphangioma of an infant. *J Kyoto Pref Univ Med* 1993; 102: 1055-60.
15. Ullberg M, Tewodros W, Kronvall G. Receptors for human plasminogen on the biological response modifier OK-432. *Journal of Biological Response Modifiers* 1990; 9: 592-6.
16. 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: 477-80.

Summary

Revolutionary Japanese treatment for lymphangioma

Gösta Claesson, Lena Gordon, Richard Kuylenskierna.

Läkartidningen 1998; 95: 2074-7

Large cystic lymphangiomas of the neck (hygroma colli) have traditionally been treated surgically or by local injection of various sclerosing agents. Owing to the infiltrative growth of these cysts, radical surgery has often been difficult due to the risk of damage to nerves and adjacent organs; and the use of available sclerosing agents has often resulted in disfigurement due to extensive scarring, thus rendering secondary surgery even more difficult. However, OK-432, a new agent for local injection, has been tested with good results, especially in Japan. In five consecutive paediatric cases of lymphangioma, we found ultrasound-guided injection of the cysts with OK-432 to yield good response without complications. In three cases, the lymphangioma disappeared leaving the child's appearance quite normal, and there has been no recurrence. In one case, the lymphangioma disappeared but apparently recurred within half a year (during which time we had lost contact with the family). This was the only case of small cysts (cavernous lymphangioma), which are putatively more resistant to OK-432. The only child to be operated also had thoracic lymphangioma which was not injected, though the cervical part which was injected was reduced by 50 per cent pre-operatively, the final outcome being excellent with no visible cysts in any region. Thus, hitherto our results suggest the therapeutic effect of OK-432 to be good, and further clinical investigation is planned.

Correspondence: Dr Gösta Claesson, Dept of Paediatric Surgery, S:t Görans sjukhus, S-112 81 Stockholm.