

Eficacia del OK432 (picibanil) en un linfangioma cervical quístico del adulto. Caso clínico y revisión de la bibliografía

OK432 (picibanil) efficacy in an adult with cystic cervical lymphangioma. A case report

Juan Alonso ⁽¹⁾, Luis Barbier ⁽²⁾, Julio Alvarez ⁽¹⁾, Laura Romo ⁽¹⁾, Jesús C Martín ⁽³⁾, Iciar Arteagoitia ⁽⁴⁾, Joseba Santamaría ⁽⁵⁾

(1) Cirujano Maxilofacial, Facultativo de Área. Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital de Cruces. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud

(2) Cirujano Maxilofacial, Facultativo de Área. Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital de Cruces. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Profesor Titular del Departamento de Estomatología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

(3) Cirujano Maxilofacial, Facultativo de Área. Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital de Cruces. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud. Profesor Asociado del Departamento de Estomatología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

(4) Médico Estomatólogo. Máster en Diseño y Estadística en Ciencias de la Salud. Profesora Asociada del Departamento de Estomatología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

(5) Cirujano Maxilofacial, Jefe de Servicio. Servicio de Cirugía Maxilofacial. Hospital de Cruces. Catedrático del Departamento de Estomatología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Bilbao

Correspondencia / Address:

Dr. Joseba Santamaría.

Hospital de Cruces. Servicio de Cirugía Maxilofacial.

c/ Plaza de Cruces. 48603 Baracaldo. Bizkaia. Basque Country.

Teléfono hospital: +34946006469.

E-mail: joseba.santamaria@hcr.uosakidetza.net

Recibido / Received: 28-05-2004 Aceptado / Accepted: 10-10-2004

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Índice Médico Español
-IBECS

Alonso J, Barbier L, Alvarez J, Romo L, Martín JC, Arteagoitia I, Santamaría J. OK432 (picibanil) efficacy in an adult with cystic cervical lymphangioma. A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:362-6.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

RESUMEN

El linfangioma cervical quístico (LCQ) es una tumoración rara y benigna provocada por anomalías congénitas o adquiridas de los vasos linfáticos. La escisión quirúrgica sigue siendo el tratamiento más aceptado. Sin embargo su completa escisión puede ser imposible si afecta a importantes estructuras neurovasculares del cuello. Si la extirpación es parcial su recurrencia es muy alta. El procedimiento alternativo más utilizado habitualmente, es la inyección de esclerosantes dentro de lesión. Con los esclerosantes se han comunicado buenos resultados en niños y sin embargo son muy pocas las referencias en adultos. Nosotros reportamos el tratamiento quirúrgico de un LCQ, en un varón de 22 años que fue tratado, mediante inyección intralesional de 20 cc de una de una dilución 0.01 mg/cc de OK-432 (picibanil) en suero fisiológico. Fiebre, eritema con dolor en el lugar de la inyección fueron las únicas complicaciones. Un mes más tarde el LCQ remitió y 18 meses después continúa sin recidiva.

Palabras clave: OK432 (picibanil), Linfangioma cervical quístico, adulto, eficacia.

INTRODUCCION

El linfangioma cervical quístico (LCQ) está considerado como una enfermedad rara, benigna, que comprende afectaciones congénitas y adquiridas de los vasos linfáticos (1,2). Más frecuente-

ABSTRACT

Cervical cystic lymphangioma (CCL) is a rare and benign tumour involving congenital and cystic abnormalities derived from lymphatic vessels. The most accepted treatment continues to be surgical excision. However, when this infiltrates vital neurovascular neck structures, complete excision is difficult and if only partial, the recurrence rate is very high. The most frequently used alternative treatment is to inject sclerosants into the lesion. The use of these techniques has reported good results in children; however, there are few references thereof with regard to adults. We are reporting on a cervical cystic lymphangioma in a male aged 22, treated with an intra-lesion injection of 20 cc with 0.01 mg/cc dilution of OK-432 (picibanil) in physiological serum. Sole complications were fever and local reaction where the solution was injected. One month after treatment the lymphangioma had totally remitted and sixteen months later continues in remittance.

INTRODUCTION

Cervical cystic lymphangioma (CCL) is a rare and benign tumour involving congenital and cystic abnormalities derived from lymphatic vessels (1,2). Usually found in children (3-9) it is rare in adults (10-13).

90% of cystic lymphangiomas are located in the cervical-facial region, whose clinical presentation is a progressive and painless

mente refrenciada en niños (3-9), es rara en adultos (10-13). El 90% de los linfangiomas quísticos se localizan en la región cervico-facial, presentándose clínicamente con un crecimiento progresivo e indoloro, aunque en ocasiones el crecimiento es súbito (3). La escisión quirúrgica sigue siendo el tratamiento más ampliamente aceptado (3,14). Sin embargo cuando infiltra estructuras neurovasculares vitales en el cuello, su completa escisión es difícil lo que provoca recurrencias en el 15%-53% de los casos (15). De los tratamientos quirúrgicos alternativos (4,16-19) el más experimentado, sobre todo en niños, es la inyección dentro de la lesión del esclerosante OK-432 (Picibanil) (4-7,9,15,20-23). El OK432 se obtiene por una mezcla liofilizada de *streptococcus pyogenes* del grupo A que ha perdido su antigenicidad después de haber sido incubado con penicilina G. Se vuelve esclerosante por actividad inmunomoduladora. Se estima que es más eficaz en el linfangioma macroquístico que en el microquístico (4,5,15,22). Es poco conocida la eficacia del OK-432 en LCQ de adultos. Presentamos el caso clínico de un LCQ macroquístico de etiología desconocida en un adulto, que fue tratado eficazmente con una inyección intratumoral de 20 cc de una dilución 0.01 mg/ml de OK-432 en suero fisiológico, siguiendo procedimiento previamente publicado (6). Un mes después el linfangioma remitió y 18 meses después continúa en remisión.

CASO CLINICO

Hombre de 22 años de edad que desde hacía seis meses presentaba una masa asintomática de crecimiento progresivo, en la región supraclavicular derecha. (Fig 1). No refería ningún traumatismo previo, ni intervenciones quirúrgicas, ni infección respiratoria en el último año. No tenía alergia a la penicilina o a sus derivados. En la palpación se apreció una masa supraclavicular de 8,5x7 cms. en el triángulo cervical posterior derecho, fluctuante, no pulsátil e indolora. La ecografía cervical informó de una tumoración multiquística, depresible, de 9,1 x 5,6 cms., cubierta parcialmente por el músculo esternocleidomastoideo y situada por delante de la vena yugular interna. La tomografía computerizada (CT) informó de una masa quística polilobulada de 9,5 x 6,8 x 5 cms., que en su porción más craneal se situaba por detrás del músculo esternocleidomastoideo derecho y en la porción caudal se extendía por debajo de la clavícula, adyacente a la arteria carótida y a la vena yugular interna (Fig 2). Se realizó estudio citológico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) que informó sobre la presencia de un líquido seroso amarillento con linfocitos maduros sin células malignas correspondiente a un linfangioma quístico. Con el diagnóstico de linfangioma quístico, se explicaron al paciente las distintas opciones terapéuticas y sus posibles efectos secundarios. El paciente autorizó el tratamiento con OK-432, en el documento del consentimiento informado aprobado por la Comisión Ética del Hospital. El paciente fue hospitalizado durante 1 día.

growth, although occasionally growth may be sudden (13). Surgical excision continues to be the most widely accepted treatment (3,14). However, when this infiltrates vital neurovascular neck structures, complete excision is difficult, and if only partial the recurrence rate is very high, between 15%-53% (15). In addition surgical complications (infections, fistules, anti-aesthetic scars, etc) are frequent, between 19%-33% of the cases (5). Among treatments alternative to surgery (4,16-19) the most widely experimented on in children is to inject the lesion itself with sclerosant OK-432 (Picibanil) (4-7,9,15,20-23). OK432 is obtained from a lyophilized mixture of Group A *pyogenes streptococcus*, which after incubation with penicillin G loses its antigenicity and behaves like a sclerosant due to its immunomodulator activity. Although its efficacy in children has been reported, little is known in relation to adults. The response is more efficient in macrocystic lymphangiomas than in the microcystic (4,5,15,22).

We present a macrocystic CCL clinical case in an adult of unknown aetiology, treated efficiently with an 20 ml 0.01 mg/ml dilution of OK-432 in physiological serum according to the Oguita procedure (6). One month after treatment the lymphangioma had totally remitted. Fourteen months later the patient continues free of tumour.

CASE REPORT

Man aged 22 who had had an asymptomatic mass with progressive growth for the last six months in the right supraclavicular region. (Fig 1). He had no previous injuries, surgical interventions or respiratory infection in the last year. Furthermore, he was not allergic to penicillin or any of its derivatives. On palpation a supraclavicular mass of 8.5 x 7 cms. was appreciated in the posterior cervical triangle, fluctuant, neither pulsating nor painful. The cervical echography reported depressible multicystic tumouration of 9.1 x 5.6 cms., partially covered by the sternocleidomastoid muscle and located in front of the internal jugular vein. The computed tomography (CT) reported a polylobulated cystic mass of 9.5 x 6.8 x 5 cms., whose most cranial position was located behind the right sternocleidomastoid, whereas the caudal portion stretched below the clavicle, adjacent to the deep jugular vein (Fig 2). Fine needle aspiration cytology (FNAC) reported the presence of yellowish serous liquid with mature lymphocytes without malignant cells corresponding to a lymphangioma. With the cystic lymphangioma diagnosis, the different therapeutical options and possible side effects were explained to the patient. The patient authorised treatment with OK-432, on the informed consent form approved by the Hospital Ethics Committee. The patient was hospitalised for 1 day. Treatment was carried out under local anaesthesia. After disinfecting the skin with povidone iodine, 1.8 cc. of articaine with epinephrine infiltrated locally. First of all, we punctured the tumours and sucked out 110 cc. of the liquid content, after which we injected the lesion with 20 cc of 0.01 mg/cc of OK-432 diluted in physiological serum. During immediate post-operation the patient presented a general



Fig. 2. Imagen clínica inicial del linfangioma.
Initial clinical image of lymphangioma.

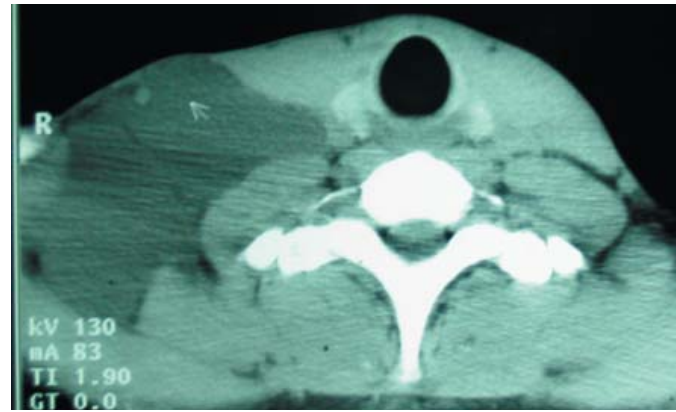


Fig. 1. TC inicial del linfangioma.
Initial CT of lymphangioma.

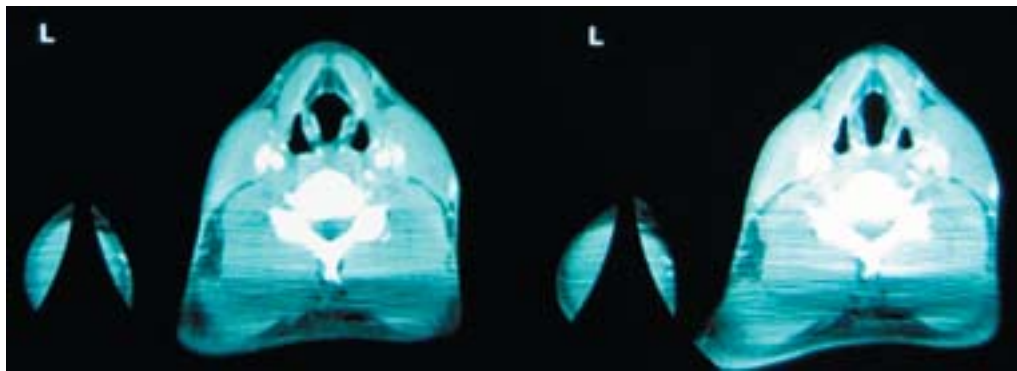


Fig. 3. TC dos meses después de la inyección de OK-432.
CT two months after OK-432 injection

El tratamiento se realizó con anestesia local. Tras la desinfección de la piel con povidona yodada, se infiltró localmente 1.8 cc. de articaína con epinefrina. Lo primero de todo fue puncionar y aspirar 20 cc del contenido líquido, y después inyectamos 20 cc de una dilución 0.01 mg/ml de OK-432 en suero fisiológico. El espécimen obtenido por aspiración se sometió a estudio anatomopatológico, que confirmó el diagnóstico de linfangioma macroquístico.

En el postoperatorio inmediato el paciente presentó un síndrome general con fiebre 39.5°, eritema y dolor moderado en la zona de la inyección, leucocitosis y desviación izquierda, que se resolvió con la administración de metamizol magnésico.

Un mes después del tratamiento el tumor había desaparecido clínicamente y en el CT cervical de control a 14 meses no había evidencia de lesión, situación que persiste hoy 18 meses después del tratamiento. (Fig 3)

DISCUSSION

Comunicamos la remisión de un LCQ en un hombre adulto con OK-432. Si bien en niños se han reportado un mayor número de casos, debido fundamentalmente al carácter congénito (3-9,15) son pocos los casos de LCQ en el adulto, que han remitido totalmente con OK-432 (20,22).

clinical syndrome with 39.5° fever, moderate pain in the area injected, leucocytosis and left deviation, resolved on administering magnesium metamizol.

The anatomopathological study confirmed the macrocystic type lymphangioma diagnosis.

One month later the tumour had clinically disappeared and the control cervical CT at three months confirmed there was no evidence of lesion (Fig 3). The situation remains unchanged today 16 months after treatment.

DISCUSSION

We report the complete regression of CCL with OK-432 in an adult male. Although a larger number of cases had been reported in children (3-9,15) basically due to its congenital character, CCL cases treated with complete regression with OK-432 in adults are few OK-432 (20,22).

There are three histological lymphangioma subtypes: capillary (comprising fine capillary walls), cavernous (comprising dilated and adventitia lymphatic spaces) and cystic or cystic hygroma (comprising cysts delimited by an endothelial layer of variable size) (2). Although the three types frequently co-exist in a single lesion, the histological type relates to the tissue where it settles. The cavernous lymphangioma is more frequent where muscle

Son tres los subtipos histológicos del linfangioma. El capilar (compuesto de finas paredes capilares). El cavernoso (compuesto de espacios linfáticos dilatados y adventicia) y el quístico o higroma quístico (compuesto de quistes delimitados por una capa de endotelio, de tamaño variable) (2).

Aunque es frecuente que los tres tipos coexistan en una sola lesión, el tipo histológico se relaciona con el tejido donde asienta. El linfangioma cavernoso es más frecuente donde predomina el músculo y el tejido fibroso como en la lengua, suelo de boca y mejilla. El linfangioma quístico, se presenta en territorios donde predomina el tejido laxo y planos fasciales como el cuello, donde puede expandirse y crear amplios espacios quísticos (1-2). Dependiendo del tamaño de los espacios quísticos se clasifican en macroquísticos, microquísticos y mixtos (2,4,15,22).

El linfangioma quístico cervical se presenta con mucha frecuencia, como en nuestro caso, en el triángulo cervical posterior (3,14,21).

Es raro el diagnóstico en la edad adulta y cuando aparece su aparición brusca se relaciona frecuentemente con un antecedente traumático y con procesos infecciosos agudos de las vías respiratorias altas (10-13). En nuestro caso no hubo antecedente por lo que lo consideramos de etiología desconocida.

La sintomatología del paciente, fue la habitual del linfangioma quístico en el adulto, con una masa de crecimiento progresivo, fluctuante, multilocular, blanda, fácilmente compresible e indolora. La disfagia y obstrucción de la vía aérea es más frecuente en el niño sobre todo si invade territorio faríngeo (3).

Realizamos el diagnóstico por imagen con las técnicas más utilizadas para determinar la extensión y la profundidad. En el TAC incluimos el estudio del tórax para descartar una posible extensión al mediastino.

La PAAF tiene alta sensibilidad para el diagnóstico y en nuestro caso su resultado coincidió con el informe anatomopatológico final de linfangioma macroquístico .

El tratamiento del LQC no está bien estandarizado. La escisión quirúrgica ha sido considerada por muchos cirujanos como la primera opción terapéutica (4). Si la escisión es completa, las recurrencias no son frecuentes (1,4). Sin embargo, cuando el linfangioma infiltra importantes estructuras vasculares y nerviosas su escisión completa es difícil y las recidivas en algunos casos alcanzan el 50% (4,14,15). Además el porcentaje de complicaciones y secuelas tras al cirugía es muy alto y en linfangiomas muy extensos, suelen ser necesarias varias intervenciones quirúrgicas para obtener resultados satisfactorios (14).

Entre los tratamientos alternativos se han reportado remisiones totales y parciales con el uso de sustancias esclerosantes intralesionales como sellantes de fibrina (16), triamcinolona (17), bleomicina (18), e hidrocoloides de material impresión (19). El pequeño tamaño muestral de estos esclerosantes no aportan gran nivel de evidencia.

Ogita6 desarrolló el tratamiento del linfangioma con inyección intralesional de OK-432, que es el esclerosante más experimentado en niños para el tratamiento del LCQ (1-9).

El OK-432 se produce por la liofilización de la cepa no virulenta *Su* del *streptococcus pyogenes* del grupo A, tratada con penicilina G, que provoca la inhibición de producir estreptolisina S. La acción provoca la inducción y la producción de macrófagos,

and fibrous tissue predominate as in the tongue, floor of the mouth and cheek. Cystic lymphangioma is present in territories with predominance of fascial planes and lax tissue such as the neck, where it can expand and create large cystic spaces (1,2) Depending on cystic space size, they are classified: macrocystic, microcystic and mixed (2,4,15,22).

Very frequently the CCL appears in the posterior cervical triangle as in our case (3,14,21).

Diagnosis in adults is rare. 10-13 In adults, the sudden appearance is frequently related to traumatic history and acute infectious processes in the upper respiratory tract (10-13). In our case there was no history of this nature, therefore we consider the aetiology unknown.

The patient's clinical symptomatology was the most common in adult cystic lymphangioma, i.e. with progressively growing mass, fluctuant, multilocular, soft, easily compressible and painless. Dysphagia and respiratory tract obstruction is more common in children particularly if pharyngeal territory is invaded (3).

We performed imaging diagnosis via the most commonly used techniques to determine depth and extension. We included thoracic study in the CT to discard any possible extension to the mediastinum.

FNAC is important for diagnosis and in our case the result coincided with the final anatomopathological report of macrocystic lymphangioma.

CCL treatment is not fully standardised. Many surgeons have considered the surgical excision as the first therapeutical option (4). When the excision is complete, reappearance is infrequent (1,4). However, when the lymphangioma infiltrates important vascular and nerve structures, complete excision of the same is difficult and in some cases reappearance is as high as 50% (4,14,15). Moreover, the complication and sequela percentage after surgery is very high. Several surgical interventions are usually necessary in very extensive lymphangiomas to obtain satisfactory results (14).

Among alternative treatments total and partial remissions have been reported with the use of intra-lesion sclerosant substances like fibrin sealant (16), triamcinolone (17), bleomicina (18), and hydrocolloid dental impression material (19). The reduced sample size of these sclerosants does not provide a great deal of evidence.

Ogita (6) developed the lymphangioma treatment with the OK-432 intra-lesion injection, which is the most experimented sclerosant in children for treating CCL (1-9).

OK-432 is produced by lyophilisation of the non-virulent strain *Su* of the *pyogenes streptococcus* from group A, treated with penicillin G, provoking production inhibition of streptolisin S. The action causes induction and production of macrophages, lymphocytes, NK cells, interleukins (1-2-6) and tumoral necrosis factor, which would increase permeability in the lymphangioma endothelium, accelerating lymph drainage, and emptying of the cystic spaces. Another action mechanism suggested is apoptosis of the lymphatic vessel endothelial cells (17,21).

The OK-432 effect is sclerosant and immunomodulator, and the amplitude of the sclerosant response is believed to be related to cystic lymphatic spaces (20). In the macrocystic or mixed

linfocitos, células NK, interleukinas (1-2-6) y Factor de Necrosis Tumoral, que incrementaría la permeabilidad en el endotelio del linfangioma, acelerando el drenaje linfático, provocando el vaciamiento de los espacios quísticos. Otro mecanismo de acción sugerido es la apoptosis de las células endoteliales de los vasos linfáticos (17,21).

El efecto del OK-432 es esclerosante e inmunomodulador y se cree que la amplitud de la respuesta esclerosante está en relación con el tamaño de los espacios linfático-quísticos (20). En el tipo macroquístico o mixto la regresión es completa o muy marcada en el 86%-100% de los casos (15,22). El tipo microquístico sigue siendo objeto de debate y aunque el resultado no es tan eficaz, se recomienda su utilización como primera línea de tratamiento antes de la cirugía (4,7). En nuestro caso se trataba de un linfangioma cervical macroquístico.

En el postoperatorio inmediato, se produjo un síndrome febril y leucocitosis con desviación izquierda, que se controló en los días sucesivos con metamizol magnésico. Esta es la complicación más habitual junto con una reacción inflamatoria local en el sitio de la inyección (4,7). Es preciso controlar posibles reacciones de hipersensibilidad siendo conveniente vigilancia hospitalaria durante el primer día.

En nuestro caso una única inyección de 20 cc. en una única sesión fue suficiente para la curación. Un mes después del tratamiento el LCQ remitió totalmente y 16 meses después continúa sin lesión. Aunque se recomienda que en la primera inyección el volumen inyectado no debe ser mayor de 20 cc., sin embargo no se ha determinado cual es la máxima cantidad de OK-432, si fueran precisas varias inyecciones.

Los mejores resultados en el tratamiento del linfangioma quístico cervical con OK-432 se han reportado en niños, sin embargo nuestra experiencia en este caso clínico nos indica que, también en el adulto la primera línea de tratamiento es la esclerosis con el OK-432. En el caso que la regresión fuera parcial la inyección previa del OK-432 facilita la escisión quirúrgica.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Kennedy TL, Whitaker M, Pellitteri P, Wood WE. Cystic Hygroma/Lymphangioma: a rational approach to management. *Laryngoscope* 2001;111:1929-37.
- Kennedy TL. Cystic Hygroma/Lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope* 1989;99:1-10.
- 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* 2000; 543: 248-50.
- Sanlialp I, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Sclerotherapy for lymphangioma in children. *Int J Pediatr Otorrhinolaryngol* 2003;67: 795-800.
- Smith R, Burke D, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1195-9.
- 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.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Tokiwa K, Iwai N. OK-432 therapy for lymphangiomas in children: why and how does it work?. *J Pediatr Surg* 1996;31:477-80
- Mulliken JB, Glowacki J. Haemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-23.
- Banioghal B, Davies MRQ. Guidelines for the successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:103-7.

regression is complete or very marked in 86%-100% of the cases (15,22). The microcystic type continues to be object of debate, and although the result is not so efficient, its use is recommended as first line treatment prior to surgery (4,7). In our case it was a macrocystic cervical lymphangioma.

Febrile syndrome and leucocytosis with left deviation occurred immediate post-operation, which was controlled in the days following with magnesium metamizol. This is the most common complication together with a local inflammatory reaction in the injection area (4,7). Possible hypersensitivity reactions must be controlled and hospital vigilance during day one is convenient.

In our case a single session of one 20 ml injection, immediately having aspirated 110 cc of the lymphangioma contents via puncture of the lesion, was sufficient to complete regression. One month after treatment the lymphangioma had totally remitted and sixteen months later the lesion continued in total remission. Although the recommended volume for the first injection must not exceed 20 cc, the maximum amount of OK-432 in the event of several injections being necessary has yet to be determined. The best results in cervical cystic lymphangioma treatment with OK-432 have been reported in children, however, our experience in this clinical case, also indicates first line treatment in an adult is sclerosis using OK-432.

- Gleason TJ, Yuh WT, Tali ET, Harris KG, Mueller DP. Traumatic cervical cyst lymphangioma in an adult. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:564-6.
- Wiggs WJ, Sismanis A. Cystic hygroma in the adult: two cases report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:239-41.
- Morley SE, Ramesar KC, McLeod DA. Cystic hygroma in an adult: a case report. *J R Coll Surg Edimb* 1999;44:57-8.
- Antoniades K, Kiziridou A, Psimopoulou M. Traumatic cervical cystic hygroma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:47-8.
- Riechelmann H, Muehlhays G, Keck T, Mattfeldt T, Rettinger G. Total, subtotal, and partial surgical removal of cervicofacial lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:643-8.
- Luzzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000;82:316-8.
- Castanon M, Margarit J, Carrasco R, Vancells M, Albert A, Morales L. Long term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant. *J Pediatr Surg* 1999;34:1276-9.
- Farmand M, Kuttemberg J. A new therapeutic concept for the treatment of cystic hygroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81: 389-95.
- Zhong PQ, Zhi FX, Li R, Xue JL, Shu GY. Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;82:139-44.
- Katsuno S, Ezawa S, Minemura T. Excision of cervical cystic lymphangioma using injection of hydrocolloid dental impression material. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:295-6.
- Rautio R, Keski-Nisula L, Laranne J, Laasonen E. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:31-6.
- Sung MW, Lee DW, Kim DY, Hwang CH, Park SW, Kim KH. Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for the congenital lymphatic malformation in the head and neck. *Laryngoscope* 2001;111:1430-3.
- Giguere CM, Bauman N, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1137-44.
- Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otolaryngol* 2002;65:1-6.