

外科手术联合口服西罗莫司治疗 儿童口腔颌面部淋巴管畸形

邬文莉 万约翰 高梓君 黎凡

广州市妇女儿童医疗中心增城院区口腔颌面外科, 广州 511300

通信作者: 黎凡, Email: creamly@163.com

【摘要】目的 分析总结外科手术联合口服西罗莫司治疗儿童口腔颌面部淋巴管畸形(LM)的治疗经验。**方法** 收集2019年1月至2022年12月广州市妇女儿童医疗中心口腔颌面外科病房收治的外科手术联合口服西罗莫司治疗口腔颌面部LM患儿共15例,对患儿基本情况、首次治疗方案疗效、组织分型与疗效和不良反应进行分析,并通过文献检索,探索并总结本中心在儿童口腔颌面部LM的序贯治疗的经验。**结果** 共14例患儿首次治疗方案选择西罗莫司,疗效评价无病例完全缓解(CR);部分缓解(PR)9例(64.29%),均为混合型LM;无反应(AR)5例(35.71%),其中混合型LM 2例、微囊型LM 3例。1例首次治疗方案选择外科切除,随诊可见患儿舌及口底基本恢复正常形态及功能,疗效评价为CR。15例患儿中,1例可疑西罗莫司药物不良反应,表现为反复发热及肺部感染。**结论** 西罗莫司可作为气道高风险的头颈部LM患儿的治疗选择;该药物治疗LM有局限性,需要联合其他治疗以提高治疗效果;对于无明显症状的微囊型LM,西罗莫司不作为首选推荐;西罗莫司所致不良反应与年龄无关,呈现剂量相关性,年龄越小剂量越低,应密切监测血药浓度,及时调整药物剂量,以减少不良反应的发生。LM的治疗仍然需要临床医师根据患儿的实际情况制定个性化的序贯治疗方案。

【关键词】 儿童; 淋巴管畸形; 口腔颌面部; 外科,口腔; 西罗莫司

基金项目: 广东省医学科研基金(A2023302);广州市妇女儿童医疗中心科研基金(YIP-2019-038)

引用著录格式: 邬文莉,万约翰,高梓君,等. 外科手术联合口服西罗莫司治疗儿童口腔颌面部淋巴管畸形[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(5): 345-352.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.005

Surgical treatment combined with oral sirolimus for lymphatic malformations in children's oral and maxillofacial region

Wu Wenli, Wan Yuehan, Gao Zijun, Li Fan

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatology Medical Center, Zengcheng Campus, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 511300, China

Corresponding author: Li Fan, Email: creamly@163.com

【Abstract】Objective To analyze and summarize the treatment experiences of surgical treatment combined with oral sirolimus for lymphatic malformations (LM) in children's oral and maxillofacial region. **Methods** Medical records and imaging data of children diagnosed with LM in oral and maxillofacial region admitted to the oral and maxillofacial surgery ward of Guangzhou Women and Children's Medical Center from January 2019 to December 2022 were collected. The patients' information, therapeutic effect of the first treatment, therapeutic effect between different types of classification, and sirolimus-induced adverse drug reactions in pediatric patients were analyzed, and a literature search was conducted. **Results** A total of 14 patients were treated with sirolimus for the first time, and none of them had complete remission (CR). Partial response (PR) accounted for 64.29% (nine cases), all of them were mixed LM, and none were microencapsulated LM. No response (AR) accounted for 35.71% (five cases), and all the

three microencapsulated LM cases were AR. Surgical resection was selected for the first treatment of one case, and basically returned to the normal form and function, and it was evaluated as CR. One of the 15 patients was diagnosed as suspected sirolimus-induced adverse drug reactions of sirolimus with repeated fever and pulmonary infection. **Conclusions** Sirolimus can be used as an option in the management of LM patients with life-threatening upper airway. The drug has limitations in the treatment of LM and needs to be combined with other treatments to improve the therapeutic effect. Sirolimus is not recommended as the first choice for microencapsulated LM without obvious symptoms. The sirolimus-induced adverse drug reactions caused by sirolimus was not related to age, but it showed dose correlation. The younger the age, the lower the dose. Close monitoring of blood concentration and timely dose of sirolimus could reduce the occurrence of sirolimus-induced adverse drug reactions. The treatment of LM still requires surgeons to develop individualized sequential treatment regimens for each patient.

【Key words】 Child; Lymphatic malformation; Oral and maxillofacial region; Surgery, oral; Sirolimus

Fund programs: Medical Research Foundation of Guangdong Province (A2023302); Research Foundation of Guangzhou Women and Children's Medical Center (YIP-2019-038)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.005

淋巴管畸形(lymphatic malformation, LM)是一种儿童常见的以淋巴管发育异常为特征的先天性脉管畸形,以口腔、颌面和颈部比例最高,约占75%~80%^[1],是儿童专科医院口腔颌面外科常见病之一。其中,80%~90%患儿在2岁前诊断,这是LM生长最快的年龄^[2]。儿童LM的治疗方法有口服药物、硬化治疗、外科手术切除和激光等,但尚无一种方法可以治疗所有类型的LM^[1]。西罗莫司(Sirolimus)是目前治疗LM的主要靶向药物,有早期回顾研究报告,西罗莫司治疗的LM患儿中,有77.8%(35/45)的病例表现为部分消退,但均未完全治愈^[3]。48.6%的LM患儿仍需结合其他治疗(外科切除、硬化治疗或两者结合)^[4]。尤其是混合型或微囊型LM,由于具有弥漫性生长的特质,临床上仍缺乏有效的治疗方法,属于难治性LM。尽管西罗莫司的治疗有局限性,但是在减少血管扩张引起的疼痛,以及继发性炎症等方面有良好的效果,改善了LM患儿的生活质量^[5],因此可以根据治疗阶段的要求参与到个体化治疗中。但是西罗莫司的安全性、有效性、开始和停止治疗的正确时机,尤其在儿科仍需长期的临床观察来验证。针对以上疑问,本研究对近4年来诊治的外科手术联合应用西罗莫司治疗口腔颌面部难治性LM患儿的临床资料进行了回顾,探讨组织分型、治疗方式对LM疗效的影响。

资料与方法

一、一般资料

收集2019年1月至2022年12月广州市妇女儿童

童医疗中心口腔颌面外科病房收治的联合口服西罗莫司治疗诊断为口腔颌面部LM的患儿病历及影像学资料共15例,其中男12例、女3例。首诊年龄1个月至4岁,其中2岁龄以下12例(80%)。病灶分别位于舌及口底(4例)、颌下区(4例)、广泛浸润颌面、颈部、咽旁及咽后间隙(5例)、唇部(1例)和颊部(1例);临床表现为无痛性组织变形5例、伴发肿胀并疼痛2例、溃烂伴出血3例、压迫气道4例和创伤后迅速增大1例;组织分型为混合型12例、微囊型3例。

1. 纳入标准:(1)瘤体发生在口腔、颌面部或颈部;(2)结合超声、磁共振成像(MRI)检查,诊断为混合型LM(同时存在多个体积 $\geq 2\text{ cm}^3$ 和 $< 2\text{ cm}^3$ 的囊腔)或微囊型LM(多个体积均 $< 2\text{ cm}^3$ 的囊腔);(3)口服西罗莫司,或已使用硬化治疗效果不佳者;(4)家长及患儿有改善外观的意愿。

2. 排除标准:(1)伴有相关综合征,如PIK3CA相关过度生长综合征群(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)、泛发性淋巴管异常(generalized lymphatic anomaly, GLA)、卡波西形淋巴管瘤病(kaposiform lymphangiomatosis, KLA)、Gorham-Stout综合征和原发性淋巴水肿等;(2)其他全身重大疾病。

本研究已通过广州市妇女儿童医疗中心伦理审查,批文号:穗妇儿科伦批字[2023]第151A01号。

二、方法

1. 治疗方案:参考过往文献资料、与新生儿外科监护室(surgical neonatal intensive care unit, SNICU)

的协作及临床观察,本研究中关于混合型及微囊型 LM 患儿治疗方案见图1。

2. 治疗方法:(1)口服西罗莫司:起始量按照 0.4 mg/m^2 ,间隔12 h。用药后2周首次监测,查血常规、肝肾功能、血药浓度。后续每月复查1次血药浓度,根据体质量及血药浓度结果,调整药物剂量。(2)外科手术切除:静吸复合全身麻醉(气管内插管),对于包绕颈动脉鞘、面神经等重要血管、神经的部分,予以解剖并完整保留正常组织,未能完全切除的深面瘤体,即刻平阳霉素或博来霉素灌注冲洗术腔。(3)平阳霉素或博来霉素注射术:对于大囊型 LM(多个体积 $\geq 2 \text{ cm}^3$ 的囊腔)及部分混合型 LM,尤其是单个大囊型 LM,单纯使用硬化剂注射,效果良好,不在此讨论。

三、疗效评价

分别在第1、3、6和12个月对口服西罗莫司的 LM 患儿进行疗效评价。对药物的反应是根据临床检查、照片、测量超声检查的瘤体最大直径或 MRI 增强 LM 最大体积的减少量来评估的。定义如下^[6]: (1)完全缓解(complete response, CR),病变[临床和(或)放射学]完全消失,症状和生活质量正常化;

(2)部分缓解(partial response, PR),病变[临床和(或)放射学]缩小 $\geq 20\%$,症状和(或)生活质量改善;(3)无反应(absence of response, AR),进行性疾病(体积增大、症状增加和生活质量下降)或疾病稳定性(体积减小 $< 20\%$,症状和生活质量无改善)。

结 果

一、首次治疗方案的疗效

按照本研究中混合型及微囊型 LM 患儿治疗方案的选择原则,首次治疗方案选择西罗莫司的占 93.33%(14 例),但是在口服药物阶段性疗效评价中,无病例 CR(0%),PR 占 64.29%(9 例),AR 占 35.71%(5 例,表1)。首次治疗方案选择外科切除的有1例,切除后随诊可见舌及口底基本恢复正常形态及功能,疗效评价为 CR,但是术后半年患儿舌体出现疱状瘤体,但不影响正常生理功能。

二、组织分型与疗效

在口服西罗莫司作为首次治疗的病例中,9 例评估为 PR 的病例均为混合型 LM,另外 3 例微囊型 LM 的疗效评价均为 AR(表1)。

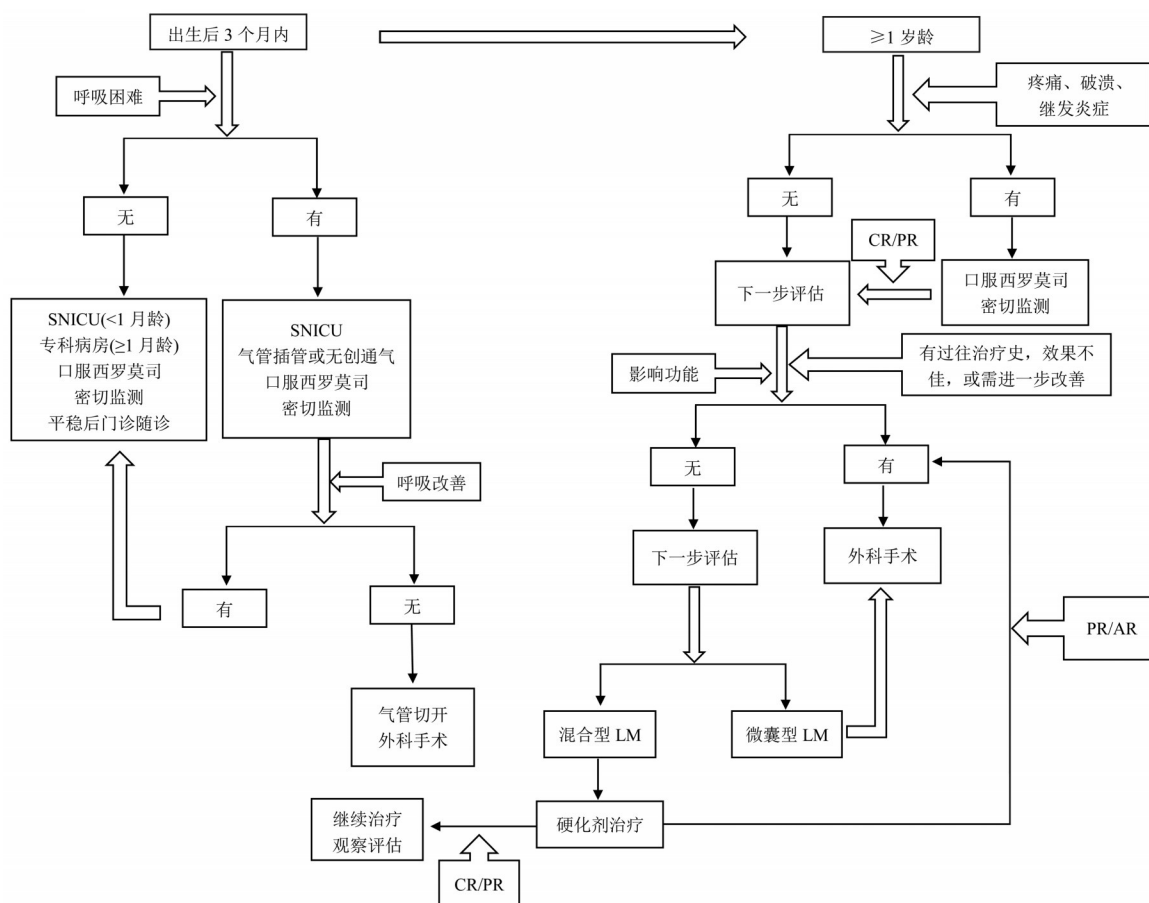


图1 混合型及微囊型淋巴管畸形(LM)患儿治疗方案选择 SNICU:新生儿外科监护室;CR:完全缓解;PR:部分缓解;AR:无反应。

表1 15例混合型及微囊型淋巴管畸形(LM)患儿基本情况、治疗选择及疗效评估

序列	性别	首诊年龄	类型	部位	首次治疗选择	临床表现		瘤体最大直径(cm)		用药时间(个月)	疗效评价	后续治疗选择
						治疗前	治疗后	治疗前	治疗后			
1	男	7个月	混合型	左侧颌下区	西罗莫司	局部肿胀,触痛,组织变形	疼痛缓解,范围较小	3.2	1.7	6	PR	完整切除
2	男	8个月	微囊型	上唇	西罗莫司	上唇明显肿胀,组织变形	无变化	5.0	无变化	12	AR	整形性切除
3	女	1个月	混合型	舌	西罗莫司	舌黏膜溃烂伴出血	舌溃烂面愈合,瘤体范围明显变小	3.1	0.7	18	PR	完整切除
4	男	2岁2个月	微囊型	舌左侧及前份	西罗莫司	疱状突起伴有反复溃烂出血	溃烂出血好转,瘤体范围无变化	1.2	无变化	12	AR	完整切除
5	男	10个月	混合型	右侧颌下区	西罗莫司	局部肿胀,组织变形	双侧颌下基本对称,停药后反弹,最大直径3.1 cm	4.6	2.2	6	PR	整形性切除
6	男	1岁	混合型	舌及口底	手术	舌体明显上抬,影响进食	舌体形态正常,运动自如,术后半年舌体出现疱状瘤体	7.3	散在少许小囊状信号	-	CR	西罗莫司
7	男	3个月	混合型	双侧颌下区、口底	西罗莫司	瘤体压迫气道,气管插管	瘤体变化不大,气道压迫未能缓解	10.0	未复查	1	AR	整形性切除
8	男	2个月	混合型	左侧颌面-颈部	西罗莫司	瘤体包绕声门,气道狭窄,气管插管	瘤体变化不大,气道压迫未能缓解	9.5	未复查	1	AR	气管切开
9	男	1个月	混合型	颌下区	西罗莫司	局部肿胀,组织变形	较前变小	3.0	1.6	12	PR	完整切除
10	女	4岁	混合型	颌下区	西罗莫司	局部肿胀伴疼痛	疼痛缓解,范围较小	4.1	1.8	8	PR	完整切除
11	男	1个月	混合型	右侧颌面-颈部	西罗莫司	气道受压偏移,轻度狭窄,呼吸窘迫	瘤体范围变化不大,呼吸改善,门诊随诊	12.0	9.5	10	PR	整形性切除
12	男	1岁4个月	混合型	右侧颌面-颈部	西罗莫司	外科切除术后3个月瘤体破溃渗液	破溃口愈合,瘤体范围缩小	7.5	3.4	3	PR	整形性切除
13	女	1个月	混合型	右侧颌面-颈部	西罗莫司	咽水平气道狭窄,呼吸窘迫	瘤体范围变化不大,呼吸改善,门诊随诊	10.5	8.5	14	PR	整形性切除
14	男	5个月	混合型	右侧颊部	西罗莫司	稍突起皮肤表面,被他人碰撞后肿胀加重伴疼痛	疼痛消退,范围较前稍变小	1.7	1.0	5	PR	完整切除
15	男	4岁	微囊型	舌背	西罗莫司	舌背疱状颗粒	范围变小,停药后复发	2.5	2.2	5	AR	完整切除

注:瘤体最大直径为超声或MRI影像测量数据;PR为部分缓解;AR为无反应;CR为完全缓解;-为无数据。

三、不良反应

15例患儿中1例出现可疑不良反应,为13#病例。患儿在口服西罗莫司10个月的时候,出现反复发热2 d,热峰38.5℃,胸部X线片提示肺部感染。发热前1个月查西罗莫司血药浓度为11.30 ng/mL,发热期间查血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等各项指标均无明显异常。通过停药、抗菌药物治疗以及支持对症处理后得到控制。患儿后续继续口服西罗莫司直至外科手术,未出现其他并发症。

典型病例1 患儿(11#病例、12#病例),男,胎儿期即发现右侧颌面-颈部巨大LM,出生后于新生儿外科监护室监测及口服西罗莫司治疗(表2)。检查:右侧腮腺区至锁骨上区巨大囊性包块,皮肤颜色正常,瘤体柔软,可触及波动感。颌面部MRI平扫+增强:瘤体范围约12.0 cm×11.0 cm×11.0 cm,内混杂条索状、小片状低信号影,考虑LM合并出血。诊断:颌面-颈部混合型LM。口服西罗莫司随诊至1岁龄,转诊到本专科,一期行外科手术切除+面神经解剖+颈动静脉解剖,残留深面瘤体无法完整切除,联合平阳霉素术腔灌注。术后3个月,患儿出现新生瘤体并破溃,给予口服西罗莫司治疗,1周后破溃口愈合,并继续随诊至2岁龄(表2),行二期整

复术+瘢痕松解术(图2)。

典型病例2 患儿(6#病例),男,1岁龄,因舌及口底巨大包块就诊。检查:舌下及双侧口底巨大囊性包块,舌体明显上抬,舌中份被牵拉凹陷,瘤体柔软,可及波动感。颌面部MRI平扫+增强:瘤体范围约7.3 cm×6.5 cm×5.5 cm,考虑LM合并出血。诊断:舌及口底混合型LM。行外科手术切除,术中解剖并保护被瘤体包绕的舌神经。术后半年,患儿舌体出现疱状瘤体,伴有破溃并出血,给予西罗莫司对症处理后,症状好转。在术后3年里的复诊,患儿舌体运动自如无偏斜,复查MRI增强及临床表现可见病灶较前明显缩小,但是由于患儿口服西罗莫司时常中断,可以看到舌体有反复的肿胀及淋巴滤泡出现(图3~4)。

典型病例3 患儿(2#病例),男,8月龄,因出生即发现上唇肿胀就诊,检查:上唇肿胀明显,皮肤无破溃,无充血,唇红黏膜呈滤泡状,上唇下肿物边界不清,质柔软,实性,未及明显波动感及搏动感。颌面部MRI平扫+增强:上唇弥漫多发片状异常信号,边界欠清。诊断:上唇微囊型LM。早期给予口服西罗莫司治疗,滤泡消退,但上唇厚度无明显变化(图5)。1年后行外科手术切除,术后随诊,上唇形态基本正常(图6)。

表2 右侧颌面-颈部巨大淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司疗效评价

治疗时机	月龄	服药情况	临床表现	瘤体最大直径(cm)	气道情况	疗效评价
首次治疗 (11#病例)	1	服药前	右侧颌面-颈部巨大肿物	12.0	受压偏斜,轻度狭窄	-
	3	服药2个月	瘤体变小	8.0	受压减轻	PR
	11	服药11个月	瘤体缓慢增大	9.5	无变化	AR
二次治疗 (12#病例)	16	服药前	瘤体破溃渗液	7.5	左移,变窄	-
	19	服药3个月	破溃口愈合,瘤体范围缩小	3.4	受压减轻	PR

注:瘤体最大直径为超声或MRI影像测量数据;CR为完全缓解;PR为部分缓解;AR为无反应。



图2 右侧颌面-颈部巨大混合型淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司联合外科手术治疗过程图像资料 A:治疗前磁共振成像(MRI)影像(1月龄);B:口服西罗莫司10个月正面照(11月龄);C:完成一期外科手术(切除+面神经解剖+颈动静脉解剖)及二期瘢痕松解术正面照(2岁半)。

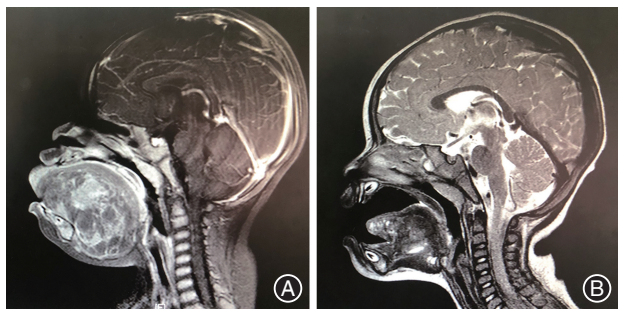


图3 舌及口底巨大混合型淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司联合外科手术治疗过程磁共振成像(MRI)影像资料 A:治疗前;B:外科手术后3个月。



图4 舌及口底巨大混合型淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司联合外科手术治疗过程口内照 A:外科手术前;B:外科手术后+口服西罗莫司2年。

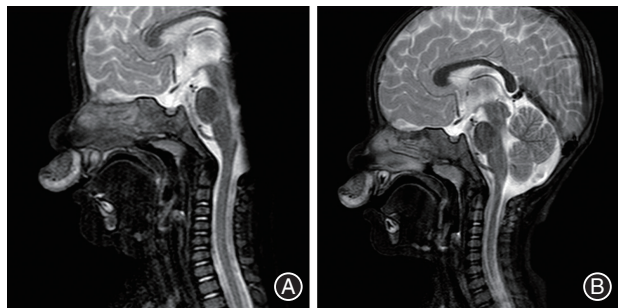


图5 上唇微囊型淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司治疗过程磁共振成像(MRI)影像资料 A:治疗前;B:口服西罗莫司1年后。

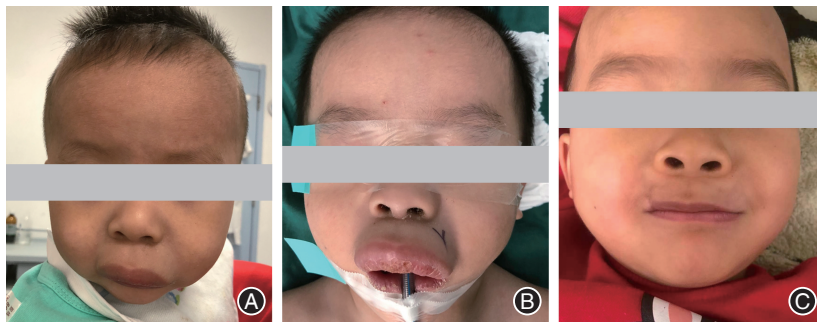


图6 上唇微囊型淋巴管畸形(LM)患儿口服西罗莫司联合外科手术治疗过程正面照 A:初诊(8月龄);B:口服西罗莫司1年后、外科手术前(2岁龄);C:外科手术18个月(3岁龄)。

讨 论

LM是一种以淋巴管发育异常为特征的低流速先天性脉管畸形,常发生在淋巴循环旺盛的区域。LM治疗的主要焦点是患者的生活质量,治疗目标是控制症状、维持功能和保持美观^[7]。西罗莫司作为mTOR靶向抑制剂,可以调节关键因子血管内皮生长因子(vasculare endothelial growth factor, VEGF),达到调节淋巴管生成和血管生成来影响脉管生成^[8-9]。本文从以下几点对西罗莫司参与儿童LM个性化治疗进行讨论。

一、在气道高风险淋巴管畸形患儿的应用

有文献报道,西罗莫司治疗LM瘤体压迫气道、需要通气支持的头颈部LM新生儿,在出生后不久就开始西罗莫司治疗,可以减少气管切开的必要性^[10],这与本团队临床观察一致。典型病例1的影像资料可见瘤体压迫气道致狭窄(图2A),在口服西罗莫司2个月后,瘤体最大直径从12.0 cm减少到8.0 cm(表2),气道压迫的症状明显得到改善。在本研究中的4例患儿(<3月龄)均存在气道高风险情况,其中2例通过口服西罗莫司,气道压迫情况得到缓解;1例患儿需要提前进行次全手术切除和1例气管切开来缓解气道梗阻情况。尽管报道的例数较少,但是仍可以作为气道高风险的头颈部LM患儿的一项治疗选择,密切随诊是必要的,以追踪长期用药的疗效以及不良反应。

二、西罗莫司的有效性及局限性

在典型病例1中,虽然在服用西罗莫司早期(2个月),瘤体明显变小,但是继续用药10个月后,测量瘤体最大直径由8.0 cm增长到9.5 cm(表2)。同样情况出现在14例首次治疗方案选择西罗莫司的LM患儿中,阶段性疗效评价无病例CR。其中,PR占

64.29%(9例),AR占35.71%(5例)。虽然,西罗莫司对各种类型LM均有不同程度的治疗效果,但是很少有观察到用药后彻底消退的病例^[11-12]。这也验证了西罗莫司在治疗LM过程的有效性、局限性,需要联合其他治疗以提高治疗效果^[3-4]。

尽管西罗莫司的治疗有局限性,但是西罗莫司对于减少复杂LM的病变是有效的,并且治疗过程中的不良反应是轻微可控的。由于辅助西罗莫司治疗可以减轻LM的临床表现并减轻其症状^[12],因此,对于本文典型病例2的患儿,在一期外科手术后,患儿基本达到功能与美观的治疗目标,后续治疗计划是口服西罗莫司控制瘤体,无须追求切除率以减少不必要的手术并发症。

三、组织分型与西罗莫司疗效评价的相关分析

本次研究中的3例微囊型LM患儿,口服西罗莫司的阶段性疗效评价均为AR。典型病例3患儿属于微囊型,在口服西罗莫司早期,唇部滤泡消退良好,并且没有再出现破溃出血的表现,但后续1年里继续口服西罗莫司瘤体消退不理想,上唇厚度也没有变化。尽管西罗莫司改善了微囊型LM在淋巴渗漏、出血、疼痛和皮肤颜色改变等的关键表现^[13],但Zhang等^[14]的研究也显示,西罗莫司治疗微囊型LM的疗效是弱于大囊型LM。因此,对于无明显症状的微囊型LM,西罗莫司不作为首选推荐。

四、西罗莫司的不良反应分析

有文献认为儿童患者使用西罗莫司致药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)总体可耐受^[15]。最常见为口腔溃疡,其次为转氨酶升高和血脂的异常,多数患儿对症和支持治疗均可好转。该研究认为,西罗莫司所致ADR与年龄无关,呈现剂量相关性,即给药剂量越大ADR越严重。本研究中仅有1例可疑不良反应,表现为反复发热及肺部感染,但是发生在患儿口服西罗莫司10个月,而不是给药初期,尚不能认为属于ADR。国内外学者多采用0.8 mg/m²的剂量^[12],但从笔者的临床观察来看,对于低龄儿童,尤其是小于3月龄的婴幼儿,按照这个剂量的血药浓度往往过高。因此,建议调整初始剂量,按照0.4 mg/m²开始给药,密切监测血常规、肝肾功能、血药浓度,根据检验结果反馈来调整药物剂量,减少ADR的发生。

五、难治性淋巴管畸形的个性化序列治疗

结合儿童生长发育特点,难治性LM无法通过单一的治疗方法达到最佳效果。对于局限性病灶、

改善外观、解除较大瘤体对气道的压迫、微囊型LM、硬化治疗后症状未改善的混合型LM,外科手术仍然是首选治疗方案。当瘤体弥漫浸润、位置深或包绕重要神经血管时,不必拘泥于完整切除,剩余瘤体可考虑联合硬化剂(如平阳霉素、博来霉素等)进行术腔灌洗,或是在术前、术后联合口服西罗莫司达到改善症状、控制增殖。未来的LM临床诊断及疾病治疗,应集中在制定更安全有效的个性化的序列治疗方案。更为重要的是,从病因及发病机制的研究着手,逐步实现治疗上的基础研究转化,是未来进行精准治疗的有效依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭文莉:文章撰写、手术主刀、分析/解释数据、科研经费支持;万约翰、高梓君:手术协助、采集数据;黎凡:行政、技术支持、指导

参 考 文 献

- [1] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 277-317. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001.
- [2] Fanous A, Morcrette G, Fabre M, et al. Diagnostic Approach to Congenital Cystic Masses of the Neck from a Clinical and Pathological Perspective [J]. Dermatopathology (Basel), 2021, 8(3): 342-358. DOI: 10.3390/dermatopathology8030039.
- [3] Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: A systematic review [J]. Lymphat Res Biol, 2018, 16(4): 330-339. DOI: 10.1089/lrb.2017.0062.
- [4] Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(8): 3801-3810. DOI: 10.1007/s00405-022-07378-8.
- [5] Lee BB. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies [J]. J Vasc Surg, 2020, 71(1): 328. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.08.246.
- [6] Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: A monocentric prospective phase II study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 191. DOI: 10.1186/s13023-018-0934-z.
- [7] Hawkins CM, Chewning RH. Diagnosis and management of extracranial vascular malformations in children: Arteriovenous malformations, venous malformations, and lymphatic malformations [J]. Semin Roentgenol, 2019, 54(4): 337-348. DOI: 10.1053/j.ro.2019.06.004.
- [8] Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2869. DOI:

- 10.1038/s41467-020-16496-y.
- [9] 邬文莉, 卢志远, 黎凡, 等. 雷帕霉素通过促进细胞自噬抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖活性效应[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2022, 16(1): 12-20. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.01.003.
- [10] Triana P, Miguel M, Díaz M, et al. Oral sirolimus: An option in the management of neonates with life-threatening upper airway lymphatic malformations[J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 17(5): 504-511. DOI: 10.1089/lrb.2018.0068.
- [11] Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(1): 318-327. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.
- [12] Tian R, Liang Y, Zhang W, et al. Effectiveness of sirolimus in the treatment of complex lymphatic malformations: Single center report of 56 cases[J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(11): 2454-2458. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.12.021.
- [13] Teng JMC, Hammill A, Martini J, et al. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review[J]. *Lymphat Res Biol*, 2023, 21(2): 101-110. DOI: 10.1089/lrb.2021.0103.
- [14] Zhang X, Wang S, Guo Y, et al. Efficacy of initial sirolimus therapy for 27 patients with intractable lymphatic malformations[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(8): 1902-1908. DOI: 10.1002/lary.29419.
- [15] 李英, 徐晓琳, 刘莹, 等. 西罗莫司致儿童不良反应的文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9): 74-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.015.
- (收稿日期: 2023-05-31)
(本文编辑: 王嫚)