

## 卡波西样血管内皮瘤的药物治疗现状和进展

李 凯

**【摘要】** 卡波西样血管内皮瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)是一种少见的主要发生于婴幼儿和儿童的真性血管性肿瘤,往往呈现局灶性进展,一般不发生远处转移,累及部位主要有头颈部、躯干和四肢,可累及一个或多个部位。与婴儿血管瘤不同,目前国内尚没有针对卡波西样血管内皮瘤的标准化治疗方案,国内外也没有明确的治疗指南。因此,本文就卡波西样血管内皮瘤的诊断、药物治疗共识的现状和新进展进行简要的回顾和总结,希望通过多中心大样本前瞻性研究来制定卡波西样血管内皮瘤药物治疗的指征、指南及共识。

**【关键词】** 血管内皮瘤/治疗; 药物治疗

**【中图分类号】** R543 R732.2 R91

**Current status and recent advances in drug therapies of Kaposiform hemangioendothelioma.** Li Kai. Department of Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China. Email: likai2727@163.com

**【Abstract】** As a rare true angioma occurring predominantly in infants and toddlers, Kaposiform hemangioendothelioma (KH) is often manifested as local progression without a distant metastasis. One or multiple sites, including head, neck, torso and extremities, may be involved. Different from angioma, currently there is no domestic standard protocol for its treatments. And a definite international guideline is also lacking. Thus this paper was intended for reviewing and summarizing the diagnostic and therapeutic consensus of KH. Hopefully multi-center large-sample prospective trials are conducted for formulating the indications, guidelines and consensus of drug treatments for KH.

**【Key words】** Hemangioendothelioma/TH; Drug Therapy

卡波西样血管内皮瘤(kaposiform hemangioendothelioma, KHE)是一种少见的主要发生于婴幼儿和儿童的真性血管性肿瘤,偶见于成人,男女发病率无差异<sup>[1]</sup>。它往往呈现局灶性进展,一般不发生远处转移,常累及部位主要有头颈部(40%)、躯干(30%)和四肢(30%),可累及一个或多个部位。该疾病瘤体体积一般较大,边界不清,部分患儿出现疼痛和受累部位局部畸形,据文献报道约50%的卡波西样血管内皮瘤患儿常伴随卡梅现象(Kasabach-Merrit phenomenon, KMP)<sup>[2]</sup>。与婴儿血管瘤不同,目前国内尚没有针对卡波西样血管内皮瘤的标准化治疗方案,国内外也没有明确的治疗指南。因此,了解该类疾病的治疗现状和进展,组织多中心大样本前瞻性临床随机对照试验,对于规范该类

疾病的诊治是非常必要的。

### 一、卡波西样血管内皮瘤的临床表现和诊断

卡波西样血管内皮瘤初发时,瘤体往往不大,颜色暗红,质地硬,多位于皮内和皮下,初发时血小板数量可在正常范围。当出现卡梅现象时,由于大量血液滞留在血管瘤内,严重消耗血小板,凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ和纤维蛋白原,导致血小板减少,凝血机制异常及贫血,随后出现一系列局部及全身的弥漫性血管内凝血。此时,瘤体会迅速增大,呈暗紫色,表面皮肤发亮,水肿明显,张力增大,触摸时为木样质地,似有蜂窝组织炎症样改变。除此以外,受累部位可出现疼痛并由此引起活动障碍,甚至局部畸形。当患儿出现血小板明显减少,瘤体内出现局部的弥散性血管内凝血时,临床上常表现为溶血性贫血、出血倾向和凝血功能障碍,更为严重者导致死亡。据文献报道,卡波西样血管内皮瘤的病率高达12%~30%,是严重威胁患儿生命的疾病之一<sup>[3]</sup>。从影像学表现来看,与婴儿血管瘤相比,卡波西样血管内皮瘤更易表现为组织界限不清和水

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.002

**基金项目:**上海市卫生系统优秀人才培养计划(编号:2017BR052)

**作者单位:**复旦大学附属儿科医院普外科(上海市,201102), Email: likai2727@163.com

肿,但是营养血管或引流血管的流空现象却不常见。卡波西样血管内皮瘤的磁共振表现为 T1 等信号,T2 高信号,伴增强后明显强化的界限不清的肿物,邻近的皮肤、皮下及肌层均受累。如果将肿瘤组织切取活检进行光镜下的观察和免疫组化染色,可见大片梭形内皮细胞增生的毛细血管围成肾小球样结构。瘤体组织呈多结节状,浸润皮下和周边。免疫组化表现为 D2-40(+)、CD31(+)和 CD34(+)。大多数卡波西样血管内皮瘤患儿由于血小板数量非常低而无法接受活检手术,因此只能根据患儿临床症状和影像学特征进行临床确诊。如果患儿条件允许建议尽量通过活检来明确诊断,避免误诊。卡波西样血管内皮瘤需要与婴儿血管瘤、先天性血管瘤和血管内皮来源的恶性肿瘤相鉴别<sup>[4]</sup>。

## 二、卡波西样血管内皮瘤药物治疗共识

一般认为,糖皮质激素是治疗卡波西样血管内皮瘤的一线用药和标准治疗药物<sup>[5]</sup>。其机理在于降低毛细血管通透性,改善血小板质量,刺激骨髓造血及血小板向外周血释放等。但遗憾的是,并不是所有患儿对激素治疗有效,甚至有部分患儿初始有效,后期出现耐药和疾病反弹等现象。另外,基于糖皮质激素的不良反应,如体重增加、柯兴面容、高血压、肾上腺皮质功能抑制、高血糖、胃溃疡、免疫抑制、生长抑制等,使其应用得到了限制,尤其不能长期使用。

Dennis Adams 在 2002 年提出长春新碱治疗卡波西样血管内皮瘤<sup>[6]</sup>。长春新碱可通过抑制微管蛋白的聚合而影响纺锤体微管形成,使有丝分裂停止于中期,从而抑制细胞增殖。复旦大学附属儿科医院研究团队通过对糖皮质激素和长春新碱治疗卡波西样血管内皮瘤的荟萃分析发现,无论是有效率还是复发率,长春新碱治疗卡波西样血管内皮瘤的效果均优于糖皮质激素;长春新碱治疗卡波西样血管内皮瘤的副作用发生率低于糖皮质激素<sup>[7,13]</sup>;该研究团队进一步研究发现,长春新碱在提升血小板数量和改善肿瘤质地方面明显优于糖皮质激素,在纤维蛋白原恢复、肿瘤体积缩小和肿瘤色泽改善上,长春新碱治疗效果略好于糖皮质激素,但优势不明显。因此,长春新碱有望成为替代糖皮质激素治疗卡波西样血管内皮瘤的一线药物。除此以外,有文献报道普萘洛尔、干扰素、环磷酰胺等药物也可用于卡波西样血管内皮瘤的治疗,但由于报道有效例数极少,以及干扰素可以导致 1 岁以下婴儿发生不可逆的神经系统损伤,尤其长期使用会导致不良

作用,已经基本认为上述药物在治疗卡波西样血管内皮瘤中无效或不可用<sup>[8]</sup>。

2013 年,在 *Journal of Pediatrics* 上发表了包括美国和加拿大 24 个临床中心的对于复杂性卡波西样血管内皮瘤标准化治疗的专家共识<sup>[9]</sup>。共识的制定主要基于个案报道的总结和经验积累,并没有前瞻性随机对照试验,因此尚无法形成指南。卡波西样血管内皮瘤的治疗主要是控制瘤体生长,改善血小板和凝血功能,并不要求消灭瘤体。该共识肯定了糖皮质激素、长春新碱和西罗莫司治疗的有效性,还提出普萘洛尔的疗效差强人意,并且明确提出不建议在年龄 < 8 个月患儿中使用干扰素,因其可导致患儿发生不可逆的神经损害。共识还提出,对于伴有 KMP 的卡波西样血管内皮瘤,可静脉给予长春新碱每次 0.05 mg/kg,每周 1 次,可和(或)口服泼尼松 2 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>或静脉给予甲强龙 1.6 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。对于不伴有 KMP 卡波西样血管内皮瘤,只在瘤体增大或伴有其他症状时干预,干预的方法为口服泼尼松 2 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。糖皮质激素一般建议在 3~4 个月内减停,不建议长期服用。

## 三、卡波西样血管内皮瘤药物治疗新进展

2011 年 Richard Azizikhan<sup>[10]</sup>提出了西罗莫司在治疗包括卡波西样血管内皮瘤在内的复杂脉管发育异常疾病中的有效性和可能机制。尽管该研究只报道了 6 例卡波西样血管内皮瘤,却开启了新药治疗难治性卡波西样血管内皮瘤的新里程。在今后实践中,西罗莫司治疗卡波西样血管内皮瘤取得的惊人效果获得了全世界的瞩目,救治了一大批患儿<sup>[14,15]</sup>。西罗莫司是一种生物利用度约 15% 的口服药,主要通过肝脏代谢,半衰期约 60 h。它是 mTOR 通路抑制剂,可以抑制包括 VEGF 在内的多种细胞因子表达,从而起到抑制细胞增殖和血管形成的作用。该药物治疗卡波西样血管内皮瘤的推荐剂量为每次 0.8 mg/m<sup>2</sup>,每日 2 次。西罗莫司治疗的有效性依赖于其所能达到的血浆内有效浓度,一般将谷浓度控制在 10~18 mg/mL。由于个体差异的存在,同样剂量在不同个体差异很大,因此需要监测血药浓度以保证治疗有效性。多数情况下,其起效时间为 5~10 d,血药浓度在 3~4 周达到稳定。如果药物治疗有效,血小板数量会在短期内明显提升,凝血功能也会得到明显改善,瘤体出现缩小和颜色变淡,部分患儿血性胸水或腹水也会减少,局部功能也能获得改善。用药指证不对、长期卧床和大量腹水导致体重误差、喂药方法不当、呕

吐严重以及黄疸等均会影响西罗莫司的吸收和有效性,因此密切监测其血药浓度是取得良好治疗效果的关键<sup>[11,12]</sup>。文献报道西罗莫司的主要近期毒副作用为免疫抑制、转氨酶升高、高脂血症、黏膜炎、卡介苗接种失败、轻度血小板增多、中性粒细胞减少、头痛等,但均较轻微,对症治疗后均可好转<sup>[11,15]</sup>。

有关西罗莫司是否能替代长春新碱和糖皮质激素成为卡波西样血管内皮瘤的一线治疗药物,该药物的潜在毒副作用,药物服用周期,是否需要停药还是长期服用,西罗莫司停药的方法,停药时的注意事项,停药后是否会反弹,反弹后如何处理以及在何种浓度下可以进行疫苗接种等一系列问题,目前尚没有明确和可信的证据来作出令人满意的解答,这也是后续研究中值得大家关注的焦点。目前国内对于卡波西样血管内皮瘤的药物治疗尚存在指证掌握不严格,用药不规范,药物浓度监测不重视,机制研究缺乏深度,个例报道多且报道仅限于疗效观察等问题。因此,今后希望通过多中心大样本前瞻性研究来制定卡波西样血管内皮瘤药物治疗的指证、指南和共识。

### 参考文献

- 孙玉环,车宗刚,郑家伟. ISSVA2018 脉管异常新分类[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2019,17(1):7-13. DOI: 10.19438/j.cjoms.2019.01.003.  
Sun YH, Che ZG, Zheng JW. 2018 newly revised ISSVA classification for vascular anomalies[J]. China Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2019, 17(1):7-13. DOI: 10.19438/j.cjoms.2019.01.003.
- Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma [J]. Plast Reconstr Surg, 1997, 100(6):1377-1386.
- Chinello M, Di Carlo D, Olivieri F, et al. Successful management of Kaposiform hemangioendothelioma with long-term sirolimustreatment; a case report and review of the literature [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2018, 10(1):e2018043.
- Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome [J]. Clin Lab Haematol, 2002, 24(4):243-251. DOI: 10.1046/j.1365-2257.2002.00447.x.
- Kim T, Roh MR, Cho S, et al. Kasabach-merritt syndrome arising from tufted angioma successfully treated with systemic corticosteroid[J]. Ann Dermatol, 2010, 22(4):426-430. DOI: 10.5021/ad.2010.22.4.426.
- Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(6):459-462.
- Wang Z, Li K, Yao W, et al. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(4):577-580. DOI: 10.1002/pbc.25296.
- Acharya S, Pillai K, Francis A, et al. Kasabachmerritt syndrome; management with interferon [J]. Indian J Dermatol, 2010, 55(3):281-283. DOI: 10.4103/0019-5154.70705.
- Drolet B, Trenor CC, Brandão LR, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma [J]. J Pediatr, 2013, 163(1):285-291. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.080.
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6):1018-1024. DOI: 10.1002/pbc.23124.
- Kai L, Wang Z, Yao W, et al. Sirolimus, a promising treatment for refractory Kaposiform hemangioendothelioma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(3):471-476. DOI: 10.1007/s00432-013-1549-3.
- O'rafferty C, O'regan GM, Irvine AD, et al. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon [J]. Br J Haematol, 2015, 171(1):38-51. DOI: 10.1111/bjh.13557.
- Yao W, Li K, Wang Z, et al. Comparison of corticosteroid and vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Pediatr Surg, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1673708.
- Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, et al. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options [J]. World J Pediatr, 2018, 14(4):322-329. DOI: 10.1007/s12519-018-0171-5.
- Ji Y, Yang K, Chen S, et al. Musculoskeletal complication in kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon: clinical characteristics and management [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:3325-3331. DOI: 10.2147/CMAR.S171223.

(收稿日期:2019-04-15)

**本文引用格式:** 李凯. 卡波西样血管内皮瘤的药物治疗现状和进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8):626-628. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.002.

**Citing this article as:** Li K. Current status and recent advances in drug therapies of Kaposiform hemangioendothelioma [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(8):626-628. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.002.