

## 卡波西样血管内皮瘤的研究进展

代诗懿<sup>1</sup> 彭素华<sup>1</sup> 陈思源<sup>2</sup> 吉毅<sup>1</sup>

全文二维码



开放科学码

**【摘要】** 卡波西样血管内皮瘤 (Kaposiform hemangioendothelioma, KHE) 是一种好发于婴幼儿及儿童的、罕见的内皮源性、具有局部侵袭性的脉管肿瘤, 表现为弥漫性血管与淋巴管的侵袭性增殖。KHE 合并血小板减少、低纤维蛋白血症和凝血因子消耗, 称为卡梅现象 (Kasabach-Merritt phenomenon, KMP), 可致严重并发症甚至死亡。目前, 随着大家对 KHE 发病机制的认识, 临床诊疗水平的不断提高, 采用手术、动脉栓塞或长春新碱、西罗莫司等药物治疗可使得大多数患儿预后较好; 但部分长期合并运动功能障碍与慢性疼痛的患儿, 仍是治疗难点。为进一步提高临床医生对 KHE 的认识, 本文拟对其临床特征、主要并发症及危险因素、发病机制和治疗等进行深入阐述, 为临床治疗 KHE 提供经验。

**【关键词】** 卡波西样血管内皮瘤; 治疗

**【中图分类号】** R543 R732.2

**Recent advances in researches and treatments of kaposiform hemangioendothelioma.** Dai Shiyi<sup>1</sup>, Peng Suhua<sup>1</sup>, Chen Siyuan<sup>2</sup>, Ji Yi<sup>1</sup>. 1. Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China; 2. Pediatric Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China. Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuan@163.com

**【Abstract】** As a rare, endotheliogenic and locally aggressive vascular neoplasm appearing predominantly in infants and toddlers, kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is characterized by diffuse and invasive vascular and lymphatic proliferation. It may be associated with thrombocytopenia, hypofibrinemia and coagulation factor consumption, which is also known as Kasabach-Merritt phenomenon (KMP). KMP can cause serious complications and even death. With the continuous progress of pathogenesis, clinical diagnosis and treatments of surgery, embolization and using vincristine and sirolimus, most children have a decent prognosis. However, decreased range of motion and chronic pain are likely to be underappreciated in clinical practice. In this review, recent advances in researches and treatments of KHE were summarized. With a review of the relevant literature, the clinical characteristics, major complications and risk factors of KHE were extensively discussed for its optimal clinical managements.

**【Key words】** Kaposiform Hemangioendothelioma; Therapy

卡波西样血管内皮瘤 (Kaposiform hemangioendothelioma, KHE) 好发于婴幼儿及儿童, 是一种罕见的内皮源性、具有局部侵袭性的脉管肿瘤。KHE 并不是传统意义上的婴幼儿血管瘤, 而是一种与婴幼儿血管瘤截然不同的脉管肿瘤。丛状血管瘤 (tufted angioma, TA) 与 KHE 的临床特征相似, 且病理学特征差异很小, 目前大多数学者认为 KHE 与 TA 为

同一种肿瘤不同表现形式或不同发展阶段。KHE 表现为弥漫性血管与淋巴管的侵袭性增殖, 合并血小板减少、低纤维蛋白血症和凝血因子消耗者, 称为卡梅现象 (Kasabach-Merritt phenomenon, KMP)。KMP 的治疗是一个极具挑战性的难题, 目前尚缺少单一有效的治疗方法, 国外报道病死率高达 20%~30%, 而未合并 KMP 的 KHE 患者, 更易出现肌肉、骨骼与关节相关症状如疼痛、活动障碍、骨关节浸润与破坏<sup>[1,2]</sup>。本文将从 KHE 的临床特征、主要并发症及危险因素、发病机制和治疗等方面进行阐述, 希望为其临床诊治提供帮助。

### 一、发病机制

目前认为, KHE 的内皮细胞具有体外组建血管网的能力, 是由血管与淋巴管的异常增殖引起

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.016

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81401606/81400862); 四川大学优秀青年学者基金资助项目 (编号: 2015SU04A15); 四川省科技厅重点研发项目 (编号: 2019YFS0322)

**作者单位:** 1. 四川大学华西医院小儿外科 (四川省成都市, 610041); 2. 四川大学华西医院重症医学科 (四川省成都市, 610041)

**通信作者:** 吉毅, Email: jijiyuan@163.com

的<sup>[3,4]</sup>。2016年, Lim等<sup>[5]</sup>提出 *GNAI4* 基因突变引起 MAPK 信号通路变化可能是 KHE 发病的原因, 但 KHE 导致 KMP 产生的机制尚不清楚。KMP 可能是由 KHE 组织内异常增殖的血管网内发生血流动力学紊乱所引起。Hall 等<sup>[6]</sup>认为 KHE 异常增殖的血管内皮细胞对血小板有“捕获”作用。目前已知 Podoplanin 是 CLEC2 唯一的内源性配体, KHE 肿瘤细胞表达的 Podoplanin 能与血小板表达的膜受体 CLEC2 结合, 诱导血小板活化和聚集。CLEC2 依赖血小板激动剂 ADP 导致次生血小板活化和促血管生成  $\alpha$  颗粒的释放, 使血小板被大量消耗, 进一步影响淋巴系统和静脉系统的正常发育, 而血小板激活的同时也可通过促进血管生成而刺激肿瘤生长。有研究者通过对 KHE 患者瘤体进行实验, 在瘤体内捕获了输注的、由放射性标记的血小板。这说明异常增殖的血管内皮细胞和血管网可能是引起血小板减少和凝血功能障碍的基础<sup>[4,7]</sup>。此外, 红细胞暴露于曲折狭窄的畸形血管内时可产生机械剪切, 也可激活血小板<sup>[4,7,8]</sup>。有文献报道 KHE 患者接种疫苗后病灶会迅速增大, 血小板水平急剧下降, 这可能是针刺或者免疫反应致内皮细胞受损, 导致肿瘤内血小板捕获、活化和消耗, 从而引起 KMP<sup>[9-11]</sup>。

## 二、临床表现

KHE 临床表现不一, 约 88% 的 KHE 累及皮肤, 瘤体常呈紫红色或紫罗兰色, 质硬, 按压不褪色, 与周围组织界限不清。瘤体最常见的部位是四肢, 其次分别是躯干与头颈部<sup>[12-14]</sup>。大部分 KHE 为单发病灶, 较罕见多发。约 12% 的 KHE 无皮肤表现, 其中腹膜后是最常累及的部位; 此外, 无皮肤累及的 KHE 也可位于四肢深部的肌肉、骨骼和(或)关节、纵隔与腹腔等部位<sup>[15]</sup>。Ji 等<sup>[2]</sup>根据瘤体形态学, 将瘤体分为浅表型(局限于皮肤和皮下软组织, 没有侵犯肌肉和骨骼, 没有侵犯胸、腹腔)、混合型(同时累及皮肤和皮下、深部肌肉、骨骼或关节)及深部型(累及深部肌肉、骨骼或关节, 无皮肤表现), 其中混合型最为常见, 约占 63.0%。

## 三、主要并发症

1. KMP。有文献报道约 70% 的 KHE 可合并 KMP, 表现为顽固性血小板减少合并凝血功能障碍, 伴或不伴贫血<sup>[16]</sup>。Ji 等<sup>[2]</sup>报道的 102 例 KMP 患者中, 初发 KMP 时血小板的平均值为  $21 \times 10^9/L$ ; 其中 52 例同时存在严重凝血功能障碍(纤维蛋白原低于  $1.0 g/L$ ), 20 例合并严重贫血(血红蛋白低于  $80 g/L$ )。在合并 KMP 的患者中, 约 50% 的患者在

发现瘤体时未合并 KMP, 从发现瘤体到发生 KMP 的中位间隔时间为 1.25 个月。部分合并深部型患者, 首先出现 KMP 症状, 其后通过影像学检查发现瘤体。Mulliken 等<sup>[17]</sup>认为当瘤体直径  $> 5 cm$  时, 易发生 KMP; 而 Gruman 等<sup>[18]</sup>认为, 当瘤体直径  $< 8 cm$  不易合并 KMP。最近一篇纳入 146 例 KHE 患者的多中心回顾性研究发现, 年龄越小( $< 6$  个月)、瘤体体积越大( $> 5 cm$ )及混合型 KHE, 发生 KMP 的风险明显增高<sup>[2]</sup>。

2. 运动障碍与慢性疼痛。KHE 患者可出现骨骼/肌肉相关症状, 主要是关节活动障碍与严重的慢性疼痛。导致患者出现骨骼/肌肉相关症状的主要原因除瘤体的直接浸润与破坏外, 还与 KHE 导致的纤维化有关。研究证实, KMP 出现时大量炎性细胞浸润与纤维素原沉着均可导致纤维化<sup>[19]</sup>; 此外, 瘤体消退时纤维组织增生也可形成纤维化, 且纤维化可出现在 KHE 消退的多年之后<sup>[17]</sup>。因此, 我们应该对消退期 KHE 患者进行长期随访。而没有 KMP 的患者在明确诊断前或者明确诊断时, 更容易出现骨骼/肌肉相关症状, 患者常表现为关节挛缩与活动障碍<sup>[2,20]</sup>。

3. 其他并发症。KHE 患者可因瘤体的直接压迫而导致相应系统、器官功能障碍, 引起呼吸窘迫、消化道或泌尿系统梗阻。此外, KMP 导致的低凝血状态, 可引发急性出血(脑、肺、消化道); 累及胸腔的病灶可出现心包积液、胸腔积液、胸腔积血等<sup>[21,22]</sup>。

## 四、治疗

KHE 发病率较低, 目前缺乏针对 KHE 的治疗指南, 存在多种治疗方案, 一般可以依据肿瘤的部位、大小、浸润程度来选择合适的治疗方法。现阶段治疗方案主要有药物治疗、外科手术、动脉栓塞、放疗等, 临床上常因单一方案治疗效果不佳而采用联合治疗<sup>[23,24]</sup>。

1. 药物治疗: 临床中使用的主要药物有长春新碱、类固醇药物、西罗莫司等, 偶有使用环磷酰胺、放线菌素、阿霉素和卡西他滨等其他药物<sup>[24,25]</sup>。2013 年的专家共识推荐采用类固醇激素、长春新碱或激素联合长春新碱来治疗 KHE<sup>[24]</sup>。方案为: 类固醇激素[强的松  $2 mg/kg$ , 晨起顿服, 每天 1 次, 如无效则  $5 mg/kg$ , 晨起顿服, 每天 1 次, 至少连用 4 周后缓慢减量至  $5 mg/d$ , 维持 2 个月], 长春新碱 [ $0.05 mg/kg$ , 静脉注射, 每周 1 次, 连用 4 次后改为每月 1 次, 连用 6 次]。类固醇激素能有效抑制血管内皮细胞增殖, 刺激骨髓造血及血小板释放、组织

纤维蛋白溶解和血栓形成,短期可控制病情发展,但长期疗效不确切,停药或减量时复发率较高,部分作者提倡与长春新碱联合运用,效果较好<sup>[26]</sup>。长春新碱是植物提取的生物碱,具有使有丝分裂在中期停止的作用,常用于临床抗肿瘤治疗。Liu 等<sup>[26]</sup>评价了常用的 KHE 药物治疗方法,包括全身使用皮质类固醇、长春新碱、局部干扰素注射、放疗、栓塞以及抗血小板药物、普萘洛尔和西罗莫司的疗效,发现长春新碱(有效率 72%)较其他治疗方法更加有效,这提示长春新碱可作为治疗 KHE 的一线用药。在 Wang 等<sup>[27]</sup>报道的 37 例使用长春新碱治疗的 KMP 患者中,31 例疗效确切,症状获得明显缓解。但是采用类固醇激素和长春新碱联合治疗方案并不是对每例 KHE 患者都有确切效果,而且这两种药物长期使用会导致明显的不良反应。因此,在治疗期间发现病情无明显改善时,应及时选择其他治疗方案。

近年来,使用西罗莫司治疗 KHE 的报告增多<sup>[16,20]</sup>。方案为:西罗莫司[0.08 mg/kg,口服,每日两次,维持血浆药物浓度在 10~15 ng/mL]。西罗莫司是第一个被发现的 mTOR 抑制剂,作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。因 PI3K/AKT/mTOR 信号通路可调控血管与淋巴管生成,理论上抑制该信号通路可以抑制 KHE 中血管与淋巴管生成<sup>[28]</sup>。近期回顾性临床研究发现西罗莫司在治疗 KHE 中展现出良好效果,即使对类固醇耐药、合并 KMP 且长春新碱治疗无效的病例,使用西罗莫司仍有效果,且疗效长期持久<sup>[29]</sup>。在一项临床前瞻性研究中,Adams 等<sup>[19]</sup>使用西罗莫司治疗 13 例 KHE 患者,其中 10 例合并 KMP 的患者获得确切疗效,这肯定了西罗莫司在治疗 KHE 过程中的安全性和有效性。同样,Triana 等<sup>[30]</sup>通过回顾性研究发现,对具有复杂血管异常的患者(包括 KHE、卡波西样淋巴管瘤病、复杂淋巴管畸形及静脉畸形等),采用其他治疗手段无效时,西罗莫司也可作为一种新的治疗选择。Ji 等<sup>[16]</sup>对进展期 KHE 患者进行多中心回顾性研究发现,西罗莫司联合短时激素治疗 KMP 患者,能在较短时间内纠正血小板减少与凝血功能障碍;而对未合并 KMP 的患者,使用西罗莫司单药治疗,能显著纠正患者合并的运动障碍,减轻慢性疼痛,大大提高患者生存质量。不过,使用西罗莫司也存在潜在风险,特别是诱发暴发性感染风险。同时,患者在接受西罗莫司治疗时不应接种活疫苗<sup>[9,10]</sup>。有文献报道 1 例儿童在使用西罗莫司和强

的松治疗时,出现卡氏肺孢子虫肺炎感染<sup>[31]</sup>。Ying 等<sup>[32]</sup>报道 2 例合并 KMP 的 KHE 婴幼儿在接受西罗莫司治疗后,出现阵发性咳嗽和呼吸急促,最后死于暴发性感染。因此,对使用西罗莫司治疗的 KHE 患儿,预防性应用抗生素和定期监测西罗莫司血药浓度,显得尤为重要。

2. 外科手术:手术治疗适应证取决于肿瘤部位、浸润范围以及是否伴有 KMP。若患者瘤体局限,位置表浅,边界清楚,不累及重要血管、神经及器官,则可选择手术切除。部分切除可以改善症状,但残余病灶常在局部复发。严重凝血功能障碍不适合手术操作,而对肿瘤的操作可能进一步加重 KMP,使凝血功能障碍进一步恶化,增加局部和系统性出血风险。若肿瘤浸润到深层组织,如侵袭大的神经血管、肌肉和骨骼/关节,或病灶位于特殊位置,导致切除难度大或难以完整切除,或切除后可能引起严重器官功能障碍,可选择其他非手术治疗方法。但是,对于已出现压迫症状的患儿来说,手术仍是改善病情的最快方式<sup>[12]</sup>。

3. 动脉栓塞:在 KMP 患者中,血管内凝血的发生局限于肿瘤内部的血管腔,而其他部位未见类似情况。因此,利用选择性经动脉注射无水乙醇、硬化剂等药物阻断肿瘤内的血流,可在一定程度上缩小瘤体,并且可以改善由于畸形发育血管引起的血小板减少、凝血因子消耗、贫血等血液系统异常,但其疗效不持久,容易复发。有研究者认为动脉栓塞治疗比较适合有明确供血血管的病灶,能使瘤体缩小,可单独作为治疗手段,或作为手术前的辅助治疗<sup>[21]</sup>。在严重甚至危及生命的病例中,血管栓塞治疗能起到暂时缓解作用,为后期治疗争取时间。

4. 放射治疗:放疗曾被广泛用于治疗增生的良性病变,包括婴儿血管瘤和 KHE。放射治疗可使瘤体减小,抑制病情发展,但对于婴幼儿来说,射线的副作用不容小觑,尤其在药物干预可行的情况下,放射治疗弊大于利。目前,多数学者认为这种治疗方案的长期风险-收益比是不可接受的,现在已较少使用<sup>[24]</sup>。

## 五、展望

KHE 属于罕见疾病,目前已发表的文献多为临床病例报道与回顾性研究,前瞻性或对照研究较少。同时,对 KHE 发生机制研究较少,还需一定的基础研究作为支撑,如能明确其发病机制,将为临床治疗提供更加明确的方向。对于临床特征不典型 KHE 的早期诊断,探索早期特异性标志物显得尤为重要。如能

早期发现和早期干预,可降低并发症发生率,减轻长期治疗带来的副作用,提高生存质量。

## 参考文献

- 1 Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer MA, 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.
- 2 Ji Y, Yang K, Peng S, et al. Kaposiform haemangioendothelioma; clinical features, complications and risk factors for Kasabach-Merritt phenomenon [ J ]. *Brit J Dermatol*, 2018, 179 ( 2 ) : 457–463. DOI:10. 1111/bjd. 16601.
- 3 Glaser K, Dickie P, Dickie BH. Proliferative cells from kaposiform lymphangiomatosis lesions resemble mesenchyme stem cell-like pericytes defective in vessel formation [ J ]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40 ( 8 ) : e495–e504. DOI:10. 1097/MPH. 0000000000001284.
- 4 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.
- 5 Lim YH, Bacchiocchi A, Qiu J, et al. GNA14 Somatic Mutation Causes Congenital and Sporadic Vascular Tumors by MAPK Activation [ J ]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99 ( 2 ) : 443–450. DOI:10. 1016/j. ajhg. 2016. 06. 010.
- 6 Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management [ J ]. *Brit J Haematol*, 2001, 112 ( 4 ) : 851–862. DOI: 10. 1046/j. 1365-2141. 2001. 02453. x.
- 7 Le Cras TD, Mobberley-Schuman PS, Broering M, et al. Angiopoietins as serum biomarkers for lymphatic anomalies [ J ]. *Angiogenesis*, 2017, 20 ( 1 ) : 163–173. DOI:10. 1007/s10456-016-9537-2.
- 8 Croteau SE, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly [ J ]. *J Pediatr*, 2014, 164 ( 2 ) : 383–388. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2013. 10. 013.
- 9 Ji Y, Chen SY, Yang KY, et al. Development of Kasabach-Merritt phenomenon following vaccination; more than a coincidence? [ J ]. *J Dermatol*, 2018, 45 ( 10 ) : 1203–1206. DOI: 10. 1111/1346-8138. 14598.
- 10 Yue X, Zhao X, Dai YF, et al. Episode of Kasabach-Merritt phenomenon following Japanese encephalitis vaccination; case report [ J ]. *Vaccine*, 2017, 35 ( 48 Pt B ) : 6594–6597. DOI:10. 1016/j. vaccine. 2017. 08. 011.
- 11 Choi JW, Na JI, Hong JS, et al. Intractable tufted angioma associated with Kasabach-Merritt syndrome [ J ]. *Ann Dermatol*, 2013, 25 ( 1 ) : 129–130. DOI:10. 5021/ad. 2013. 25.
- 12 Liu QY, Jiang LL, Wu DT, et al. Clinicopathological features of Kaposiform hemangioendothelioma [ J ]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 ( 10 ) : 13711–13718.
- 13 Lisle JW, Bradeen HA, Kalof AN. Case report: kaposiform hemangioendothelioma in multiple spinal levels without skin changes [ J ]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467 ( 9 ) : 2464–2471. DOI:10. 1007/s11999-009-0838-2.
- 14 Kim DW, Chung JH, Ahn SH, et al. Laryngeal kaposiform hemangioendothelioma: Case report and literature review [ J ]. *Auris Nasus Larynx*, 2010, 37 ( 2 ) : 258–262. DOI:10. 1016/j. anl. 2009. 05. 003.
- 15 Ji Y, Chen SY, Li LZ, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without cutaneous involvement [ J ]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 ( 12 ) : 2475–2484. DOI:10. 1007/s00432-018-2759-5.
- 16 Ji Y, Chen SY, Xiang B, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: A multi-center retrospective study [ J ]. *Int J Cancer*, 2017, 141 ( 4 ) : 848–855. DOI:10. 1002/ijc. 30775.
- 17 Mulliken JB, Young AE, Paletta FX. Vascular birthmarks [ J ]. *Plast Reconstr Surg*, 1990, 85 ( 3 ) : 471. DOI: 10. 1097/00006534-199003000-00027.
- 18 Gruman A, Liang MG, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon [ J ]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52 ( 4 ) : 616–622. DOI: 10. 1016/j. jaad. 2004. 10. 880.
- 19 Adams DM, Leonardo R, Brandão-peterman CM, et al. Vascular anomaly cases for the pediatric hematologist oncologists-An interdisciplinary review [ J ]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 65 ( 3 ) : e26716. DOI:10. 1002/pbc. 26716.
- 20 Oza VS, Mamlouk MD, Hess CP, et al. Role of sirolimus in advanced kaposiform hemangioendothelioma [ J ]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33 ( 2 ) : e88–e92. DOI:10. 1111/pde. 12787.
- 21 Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt phenomenon: classic presentation and management options [ J ]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2017, 10: 1179545X17699849. DOI:10. 1177/1179545X17699849.
- 22 Triana PJ, Dore M, Vanesa CN, et al. Pancreatic kaposiform hemangioendothelioma not responding to sirolimus [ J ]. *Eur J Pediatr Surg*, 2017, 5 ( 1 ) : e32–e35. DOI: 10. 1055/s-00037-1604358.
- 23 Liu XH, Li JY, Qu XH, et al. Clinical outcomes for systemic corticosteroids versus vincristine in treating kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [ J ]. *Medicine ( Baltimore )*, 2016, 95 ( 20 ) : e3431. DOI:10. 1097/MD. 0000000000003431.

- tube defects; a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2019, 126 ( 3 ) : 322 – 327. DOI: 10. 1111/1471 – 0528. 15342.
- 23 Yorifuji T. Long-term trends in prevalence of neural tube defects in Japan [J]. J Epidemiol, 2019, 29 ( 4 ) : 123 – 124. DOI: 10. 2188/jea. JE20180126.
- 24 Sivarajah K, Relph S, Sabaratnam R, et al. Spina bifida in pregnancy; A review of the evidence for preconception, antenatal, intrapartum and postpartum care [J]. Obstet Med, 2019, 12 ( 1 ) : 14 – 21. DOI: 10. 1177/1753495X18769221.
- 25 Merrill DC, Goodwin P, Burson JM, et al. The optimal route of delivery for fetal meningomyelocele [J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179 ( 1 ) : 235 – 40. DOI: 10. 1016/s0002 – 9378 ( 98 ) 70278 – 9.
- 26 Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally [J]. N Engl J Med, 1991, 324 ( 10 ) : 662 – 666. DOI: 10. 1056/NEJM199103073241004.
- 27 Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele [J]. N Engl J Med, 2011, 364 ( 11 ) : 993 – 1004. DOI: 10. 1056/NEJMoa1014379.
- 28 Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 720; Maternal-Fetal Surgery for Myelomeningocele [J]. Obstet Gynecol, 2017, 130 ( 3 ) : e164 – e167. DOI: 10. 1097/AOG. 0000000000002303.
- 29 Tuite GF, Thompson DNP, Austin PF, et al. Evaluation and management of tethered cord syndrome in occult spinal dysraphism: Recommendations from the international children's continence society [J]. Neurourol Urodyn, 2018, 37 ( 3 ) : 890 – 903. DOI: 10. 1002/nau. 23382.
- 30 Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, et al. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015; a systematic analysis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1414 ( 1 ) : 31 – 46. DOI: 10. 1111/nyas. 13548.

( 收稿日期: 2020-02-10 )

**本文引用格式:** 钟家斐, 顾硕. 神经管畸形围生期处理新进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19 ( 6 ) : 548 – 553. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 – 6353. 2020. 06. 017.

**Citing this article as:** Zhong JF, Gu S. Recent advances in perinatal management of neural tube defects [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19 ( 6 ) : 548 – 553. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 – 6353. 2020. 06. 017.

( 上接第 547 页 )

- 24 Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, et al. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon; an expert survey [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35 ( 8 ) : 618 – 622. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e318298ae9e.
- 25 Wu HW, Wang X, Zhang L, et al. Interferon-alpha therapy for refractory kaposiform hemangioendothelioma; a single-center experience [J]. Sci Rep, 2016, 6 ( 1 ) : 36261. DOI: 10. 1038/srep36261.
- 26 Liu XH, Li JY, Qu XH, et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. Int J Cancer, 2016, 139 ( 7 ) : 1658 – 1666. DOI: 10. 1002/ijc. 30216.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, et al. Successful everolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon; clinical efficacy and adverse effects of mTOR inhibitor therapy [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38 ( 8 ) : e322 – e325. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000000509.
- 30 Vierhuff W. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies [J]. Eur J Pediatr Surg, 2017, 27 ( 1 ) : 86 – 90. DOI: 10. 1055/s-0036 – 1593383.
- 31 Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, et al. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia during sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma [J]. Pediatrics, 2018, 141 ( Suppl 5 ) : S421 – S424. DOI: 10. 1542/peds. 2017 – 1044.
- 32 Ying HR, Qiao C, Yang X, et al. A case report of 2 sirolimus-related deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas [J]. Pediatrics, 2018, 141 ( 5 ) : S425 – S429. DOI: 10. 1542/peds. 2016 – 2919.

( 收稿日期: 2019-04-15 )

**本文引用格式:** 代诗懿, 彭素华, 陈思源, 等. 卡波西样血管内皮瘤的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19 ( 6 ) : 544 – 547, 553. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 – 6353. 2020. 06. 016.

**Citing this article as:** Dai SY, Peng SH, Chen SY, et al. Recent advances in researches and treatments of kaposiform hemangioendothelioma [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19 ( 6 ) : 544 – 547, 553. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 – 6353. 2020. 06. 016.