

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования<sup>1</sup>,  
Республиканский научно-практический центр детской хирургии<sup>2</sup>,  
Белорусский государственный медицинский университет<sup>3</sup>, г. Минск,  
Республика Беларусь

Среди доброкачественных опухолевых и опухолеподобных образований у детей значительную долю (около 25%) составляют образования сосудистого происхождения. В соответствии с современными представлениями сосудистые образования (аномалии) разделяются на две основные группы: сосудистые опухоли (характеризуются ростом за счет пролиферации клеток) и сосудистые мальформации (структурные аномалии развития сосудов).

Механизм действия лекарственных средств для системного лечения сосудистых образований направлен на подавление пролиферации и ангиогенеза, поэтому такое лечение применяется в основном в отношении сосудистых опухолей.

Наиболее значимой доброкачественной сосудистой опухолью детского возраста является инфантильная (младенческая) гемангиома. Отличительными чертами ИГ как самостоятельной нозологической единицы являются характерное клиническое течение с периодом пролиферации и последующей инволюции, GLUT-1 позитивное окрашивание опухолевой ткани при иммуногистохимическом исследовании, а также эффективность применения бета-блокаторов, в частности, неселективного бета-блокатора пропранолола, к настоящему времени завоевавшего одно из главных мест в лечении этого вида сосудистых опухолей.

Исследования последних лет демонстрируют наличие в определенных сосудистых мальформациях молекулярно-генетических изменений, касающихся нарушения регуляции клеточного цикла и развития сосудистой сети. Для улучшения клинического течения некоторых сосудистых мальформаций может также применяться медикаментозное лечение.

В статье представлена современная классификация и терминология сосудистых аномалий, описаны возможности медикаментозного лечения сосудистых опухолей и опухолеподобных образований, приведены некоторые аспекты их патогенеза, определяющие перспективы новых фармакотерапевтических подходов к лечению.

*Ключевые слова: гемангиома, сосудистые мальформации, сосудистые новообразования, инфантильная гемангиома, пропранолол, бета-блокаторы, таргетная терапия*

Vascular lesions constitute a considerable part (about 25%) of pediatric benign tumors and tumor-like masses. According to up-to-date understanding of vascular lesions (anomalies) they are divided into two main groups: vascular tumors (characterized by growth through cell proliferation) and vascular malformations (structural abnormalities of vessels development).

The mechanism of action of drugs for vascular lesions systemic medication aims at proliferation and angiogenesis, therefore that kind of management has implement mostly to vascular tumors.

The most significant pediatric benign vascular tumor is infantile hemangioma (IH). The distinctive features of IH, as a separate nosology, are its typical clinical course with phases of proliferation and subsequent involution, GLUT1 expression at immune-histochemical staining, and also positive response to beta-blockers treatment, in particular, to non-selective beta-blocker propranolol that, at present, has got a main place in the management of this kind of vascular tumors.

In certain vascular malformations molecular-genetic researches of recent years have demonstrated alterations relating to cell cycle regulation and vasculature development. For clinical course improvement of some vascular malformations, a medical treatment can be also applied.

The article presents an up-to-date vascular lesions classification and terminology, describes options of medical management for vascular tumors and tumor-like masses, provides some of their pathogenetic aspects that determine the prospects of new pharmaco-therapeutic approaches to vascular anomalies management.

*Keywords: hemangioma, vascular malformations, vascular neoplasms, infantile hemangioma, propranolol, beta blockers, targeted treatment*



## Введение

Актуальность проблемы сосудистых образований у детей обусловлена их высокой распространенностью, частым развитием эстетических и функциональных нарушений, а также ранним возрастом пациентов, вплоть до периода новорожденности. Клинические протоколы по терминологии, диагностике и лечению сосудистых аномалий в Республике Беларусь в настоящее время находятся в стадии разработки. Неоднородность данной патологии предопределяет существование множества разнообразных классификаций, терминология которых часто либо обозначает одни и те же образования различными названиями либо, наоборот, принципиально разная патология определяется единым термином.

Типичный пример: «капиллярная» и «кавернозная» гемангиома — широко используемые термины, заимствованные из трудов немецкого морфолога конца XIX-го века Рудольфа Вирхова. Так, инфантильная (младенческая) гемангиома (ИГ) кожи небольшой толщины характеризуется как «капиллярная» гемангиома, а такое же образование, но расположенное в подкожно-жировой клетчатке, может обозначаться как «кавернозная» гемангиома.

Кроме того, термин «кавернозная» гемангиома может быть применен как для объемного образования опухолевого происхождения (ИГ, капошиформная гемангиоэндотелиома и др.), так и для опухолевидных аномалий развития

сосудов, например, венозных мальформаций. Такие образования, как пиогенная гранулема, капиллярная мальформация, ИГ и др., разные по клиническому течению и возможности развития осложнений, но сходные по внешнему виду и морфологической характеристике диаметра сосудов, встречаются в литературе под названием «капиллярная» гемангиома [1].

В 1982 г. J.V. Mulliken, J. Glowacki на основании анализа клинического течения сосудистых образований и сопоставления морфологической картины предложили классификацию, ключевым моментом которой стало разделение «гемангиом» на две основные группы: истинные сосудистые опухоли и сосудистые мальформации [2]. Данный принцип до настоящего времени является основой классификации международного объединения по изучению сосудистых аномалий ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies). Впервые принятая в 1996 г., классификация ISSVA периодически уточняется и дополняется и является общепринятой системой, используемой специалистами всего мира (таблица) [3].

Благодаря интеграции специалистов, разработке и использованию классификации ISSVA, в последние десятилетия были детально изучены природа отдельных видов сосудистых образований, особенности их клинического течения, этиопатогенез. В результате сформировались новые взгляды на выбор методов и сроков лечения пациентов с сосудистой патологией.

Таблица

**Схема классификации сосудистых аномалий Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA), 2014 год**

Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации	
<b>Доброкачественные:</b> Инфантильная гемангиома (ИГ) Врожденные гемангиомы (RICH, NICH, PICH) Tufted-ангиома** Веретенноклеточная гемангиома Эпителиоидная гемангиома Пиогенная гранулема и др. <b>Пограничные, с местнодеструктурирующим ростом:</b> Капошиформная гемангиоэндотелиома** Сетчатая гемангиоэндотелиома Папиллярная эндолимфатическая ангиоэндотелиома (опухоль Дабска) Композитная гемангиоэндотелиома Саркома Капоши и др. <b>Злокачественные:</b> Ангиосаркома Эпителиоидная гемангиоэндотелиома и др.	<b>Простые:</b> Капиллярная мальформация (CM) Лимфатическая мальформация (LM) Венозная мальформация (VM) Артериовенозная мальформация (AVM)* Артериовенозная фистула (AVF)* <b>Комбинированные (2 и более):</b> CVM, CLM LVM, CLVM SAVM* CLAVM* другие	<b>Сочетающиеся с др. аномалиями (синдромы):</b> Клиппеля-Треноне Штурге-Вебера Мафуччи Сервель-Марторель CLOVES Протейя и др.

Примечание: \*\* — образования, сопровождающиеся синдромом (феноменом) Казабаха-Меритт; \* — образования с высокой скоростью кровотока.

Поскольку в большинстве случаев сосудистые образования имеют доброкачественное течение, неизменно актуальными остаются разработка и применение щадящих малоинвазивных и неинвазивных методов их лечения, особенно в детской практике.

**Цель.** Путем анализа литературных данных оценить современные опции использования медикаментозных методов при лечении детей с различными сосудистыми образованиями, классифицируемыми в соответствии с современной системой ISSVA. Проанализировать способы и формы применения лекарственных препаратов, показания, механизм действия, побочные эффекты.

### **Медикаментозное лечение сосудистых опухолей**

В лечении многих сосудистых образований наряду с методами, предполагающими повреждение ткани образований (крио-, электродеструкция, хирургическое удаление, склерозирование, лазерная коагуляция и пр.), могут использоваться лекарственные средства. Применение лекарственных препаратов в отношении сосудистых образований основывается либо на результатах лечения других аналогичных состояний, либо на случайном обнаружении эффективности при лечении сопутствующей патологии. В большинстве случаев данные об эффективности и безопасности применения того или иного препарата ограничиваются опытом лечения относительно небольших групп пациентов.

В зависимости от способа применения лекарственных препаратов лечение может быть системным, когда лекарственное вещество назначается перорально или парентерально, или местным (локальным), если используются аппликации, инъекции и др.

Назначение системной терапии обычно требуется при распространенных, интенсивно растущих образованиях с возможными или уже возникшими осложнениями, влияющими на важные функции жизнедеятельности, общее состояние пациента, а также в случаях значимого эстетического нарушения и/или когда хирургическое лечение не представляется возможным.

Начиная с 50-х годов XX века к сосудистым образованиям у детей, предполагая их опухолевую природу, начали применять неспецифическую противоопухолевую или антиангиогенную терапию — облучение, кортикостероиды, интерферон, цитостатики и др.

### **Кортикостероиды**

Первые публикации о системном медикаментозном лечении сосудистых образований касаются назначения кортикостероидов для контроля тромбоцитопенического синдрома [4]. Позже появились публикации, описывающие серии случаев лечения проблемных гемангиом кортикостероидами, подтверждающие эффективность данной терапии [5]. Несколько десятилетий кортикостероиды оставались основным средством лечения так называемых «сложных» гемангиом.

Побочные эффекты применения кортикостероидов у детей с гемангиомами наблюдаются практически во всех случаях, их тяжесть и количество во многом зависят от применяемой дозировки, схемы и длительности терапии, возраста ребенка [6]. Среди значимых и частых побочных эффектов называются изменения настроения, эрозивный гастрит, гипертензия, «кушингоид» лица и задержка роста. Стероид-индуцированный сахарный диабет и иммуносупрессия с высокой предрасположенностью к оппортунистическим инфекциям — значительно более редкие, но тяжелые осложнения кортикостероидной терапии [7, 8].

Данные о чувствительности гемангиом к кортикостероидам противоречивы, что связано с разными схемами и дозами лекарственных препаратов, а также с тем, что во многих исследованиях описывались не только ИГ, но и другие сосудистые образования. Количество положительных ответов на лечение колеблется от 30% до 84–88% [6, 9]. Высокий процент ответа описывается в более поздних работах, где анализируются именно ИГ.

Широкое распространение получило также локальное применение кортикостероидов в виде инъекций препаратов в опухоль [10], а также использования мазей, содержащих кортикостероиды [11].

Локальные способы медикаментозного воздействия призваны минимизировать возникновение побочных эффектов от препаратов. Тем не менее, при инъекциях кортикостероидов, а также при местном применении мазей, описаны случаи системного влияния препаратов [12]. Также имеются сообщения о других серьезных осложнениях [13].

К тому же инъекции сами по себе могут быть связаны с риском повреждения важных структур, кровотечения, воспаления, изъязвления. Отрицательным фактором при выборе инъекционного способа применения лекарственного препарата является также необхо-

димось проводить повторные болезненные манипуляции в условиях общей анестезии в стационаре.

### Препараты интерферона

Первоначально разрабатываемый как противовирусное средство, препарат интерферона альфа показал клинический эффект в виде регрессии саркомы Капоши – сосудистой опухоли, ассоциированной с синдромом иммунодефицита [14]. Его антиангиогенную активность подтвердили также некоторые экспериментальные данные [15]. Таким образом, препарат стали применять по отношению к сосудистым образованиям, вначале в жизнеугрожающих ситуациях, при образованиях, сопровождающихся коагулопатией [16], а в дальнейшем появились серии случаев лечения ИГ интерфероном альфа 2а и 2в, в том числе по эстетическим показаниям [17].

Применение интерферона часто сопровождается невыраженной лихорадкой в течение нескольких недель после инъекции, повышением уровня печеночных трансаминаз, проходящими анемией и нейтропенией [16, 18]. Самым серьезным побочным эффектом лечения гемангиом интерфероном стала спастическая диплегия и некоторые другие моторные нарушения [19], что в настоящее время ограничивает его применение в этой области, особенно у детей младшей возрастной группы.

Метод применения интерферона в виде инъекций в ткань гемангиомы описан лишь в единичных публикациях [20] и, по-видимому, не получил широкого распространения.

### Цитостатики

Первое упоминание об интраартериальном использовании химиотерапевтического агента (азотистый иприт) для лечения ребенка с активно растущей, скорее всего, инфантильной гемангиомой относится к 1966 г. [21]. Позднее имеются сообщения об эффективности циклофосфида для лечения тяжелых жизнеугрожающих сосудистых образований [22]. В настоящее время при неэффективности других видов медикаментозного лечения (бета-блокаторы (см. ниже), кортикостероиды, интерферон) в качестве препарата резерва рассматривается винкристин [23, 24]. По данным некоторых авторов, процент положительного ответа на лечение винкристином составляет около 80-92% [24]. Препарат используется как для лечения ИГ, так и капошиформной гемангиоэндотелиомы, сопровождающейся тяжелой коагулопа-

тией [25]. Побочными эффектами препарата могут быть периферические нейропатии, боль в животе, запор, изменение картины крови и др. [23]. Кроме того, винкристин необходимо вводить строго внутривенно из-за риска некроза тканей при экстравазальном введении.

### Эра бета-блокаторов

Настоящей революцией в сфере сосудистых образований явилось случайное обнаружение в 2008 г. высокой эффективности бета-блокатора пропранолола для лечения детей с ИГ [26]. С момента первых публикаций в течение короткого периода времени (менее десяти лет) лечение бета-блокаторами стало широко использоваться во многих странах мира [27] в силу доступности, простоты использования и минимального проявления побочных эффектов. По тем же причинам показания для назначения системного лечения при ИГ могут существенно расширяться, особенно при эстетических нарушениях. Данные многочисленных публикаций демонстрируют высокую эффективность пропранолола при лечении детей с ИГ, в том числе изъязвленными, а также с гемангиомами печени и дыхательных путей.

Лишь небольшая доля ИГ (около 1%) описываются как пропранолол-резистентные [28].

Фармацевтической компанией Pierre Fabre (Франция) разработано и производится с 2014 года в форме суспензии для перорального приема лекарственное средство на основе пропранолола для лечения гемангиом – Hemangiol (Hemangeol). Это первый и единственный препарат (в отличие от кортикостероидов, интерферона, винкристина и др. видов лечения), не являющийся препаратом, применяемым off-label для лечения детей с ИГ в странах Западной Европы и Соединенных Штатах Америки. В Реестре лекарственных средств Республики Беларусь данное лекарственное средство не зарегистрировано.

Принцип действия пропранолола на ИГ окончательно не установлен. Среди возможных звеньев механизма называются локальный гемодинамический эффект (уменьшение притока крови к опухоли за счет вазоконстрикции), подавление ангиогенеза (уменьшение активности эндотелиальных факторов роста) [29] и ускорение апоптоза [30].

При системном лечении ИГ пропранололом побочными эффектами могут быть брадикардия, гипотензия, гипогликемия, гиперкалиемия и бронхоспазм [31]. Частота серьезных побочных эффектов невысокая.

Также при длительном лечении пропра-

нолом возможны нарушения сна, задержка моторного развития и пр., что связывают с его липофильностью, способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможным воздействием на центральную нервную систему [31, 32].

В схемах терапии пропранолол назначается в суточной дозе от 2 до 3,4 мг на кг веса ребенка, разделенной на 2-3 приема, длительность лечения в среднем составляет 6-12 месяцев, показания к применению относительно индивидуальны.

С целью минимизации побочных эффектов изучается возможность применения селективных и/или гидрофильных бета-блокаторов — ателолола, надолола и др. [31, 33]. Их эффективность также высока.

Перспективным направлением является локальное использование бета-блокаторов. Так, для поверхностных образований (ИГ кожи) широко применяется топическое воздействие в виде капель и геля тимолола, крема и геля, содержащих пропранолол [34, 35].

Для гемангиом наружной локализации, расположенных подкожно, предпринимались попытки обкалывания опухоли 1% раствором пропранолола [36].

Таким образом, для инфантильной, или младенческой, гемангиомы, составляющей основную долю сосудистых образований у детей, эффективность и простота применения бета-блокаторов, возможно, сделают фармакотерапевтический подход основным в лечении этой группы пациентов. Требуют дальнейшего изучения возможности локального применения бета-блокаторов, разработка методик и лекарственных форм.

### **Медикаментозное лечение сосудистых мальформаций**

Сосудистые мальформации — структурные аномалии развития сосудистой ткани, в большинстве случаев возникающие в процессе нарушения внутриутробного развития. Сосудистые мальформации имеют медленно прогрессирующее течение, могут ухудшаться в пубертате или под влиянием других факторов. При распространенном поражении полное излечение пациента, как правило, невозможно, лечение направлено на устранение или улучшение имеющихся симптомов — боль, ограничение движений в суставах, эстетические и функциональные нарушения. Основное направление в лечении пациентов с сосудистыми мальформациями — локальные хирургические методы: склерозирование, эмболизация, хирургическое лечение.

Однако фармакотерапевтические методы, основанные на гемодинамическом эффекте, а также на доказанных или предполагаемых молекулярно-генетических механизмах, позволяют улучшить течение некоторых сосудистых мальформаций.

### **Силденафил**

В 2012 году появилось сообщение о лечении 9-месячной девочки с микрокистозной лимфатической мальформацией шеи и легких ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом (Виагра) по поводу легочной гипертензии. Кроме клинического улучшения состояния пациента, через 4 месяца лечения наблюдалось почти полное исчезновение лимфатической мальформации. После данного наблюдения силденафил был применен еще у двух пациентов детского возраста, у которых после трех месяцев лечения также наблюдалась значительная положительная динамика в виде уменьшения объема лимфатических мальформаций. Отмечалась хорошая переносимость лечения и отсутствие значимых побочных эффектов [37].

Предполагаемый механизм действия заключается в релаксации гладкомышечных волокон стенок лимфососудов и улучшении лимфооттока.

Последующие данные об эффективности довольно противоречивы [38, 39]. В настоящее время силденафил не является препаратом выбора для лечения лимфатических мальформаций, но считается, что в некоторых случаях он может уменьшить объем и улучшить их клиническое течение.

### **Таргетная терапия некоторых сосудистых аномалий**

В 2008 г. D.J. Marsh et al. [40] описали клинический случай использования mTOR-ингибитора рапамицина для лечения пациента с синдромом Протея по поводу множественных гамартром и возникших жизнеугрожающих осложнений. Синдром Протея у данного пациента был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием и выявлением мутации гена PTEN — регулятора PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR — внутриклеточный механизм, отвечающий за апоптоз, рост и пролиферацию клеток. Дисрегуляция данного механизма является одним из ключевых моментов патологического ангиогенеза, в том числе канцерогенеза. Повышенный уровень некоторых составляющих этого пути онкопро-

теинов или их значимые мутации выявлены в ряде злокачественных новообразований [41], и в комплексном лечении онкозаболеваний применяется ряд высокоспецифичных таргетных препаратов.

В патогенезе некоторых сосудистых образований также выявляются сходные молекулярно-генетические изменения [42, 43]. М-TOR-ингибитор рапамицин (сиролимус), а также эверолимус успешно используются для лечения капошиформной гемангиоэндотелиомы с коагулопатией Казабаха-Меррит и распространенных лимфатических и лимфатико-венозных мальформаций [44, 45, 46].

С целью возможной индивидуализированной таргетной терапии изучаются молекулярно-генетические особенности различных сосудистых образований [47].

### Заключение

Проведенный анализ литературы указывает на необходимость внедрения в практику современной классификации сосудистых образований, основанной на клинических, морфологических и патогенетических принципах. Изучение эффективности отдельных методов лечения в отношении различных видов сосудистых аномалий у детей, а также разработка и внедрение новых не- и малоинвазивных методик вызывают растущий интерес исследователей.

Для некоторых сосудистых патологий, например для инфантильной (младенческой) гемангиомы, в последние годы появились препараты (бета-блокаторы), эффективность и простота применения которых позволит, возможно, сделать фармакотерапевтический подход основным в лечении этой группы пациентов.

Системная медикаментозная терапия связана с возможностью побочных эффектов. С целью минимизации вероятности их возникновения ведется поиск локальных, минимально инвазивных способов применения бета-блокаторов.

Для тяжелых и осложненных сосудистых аномалий (сосудистых мальформаций и некоторых сосудистых опухолей), перспективным представляется направление изучения генетических поломок, воздействуя на которые возможно если не излечить, то значительно улучшить состояние пациента и его качество жизни.

### Финансирование

Обзор литературы выполнен в соответствии с темой выполняемой диссертационной работы

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «онкология» — 14.01.12 «Медикаментозные методы лечения детей с сосудистыми образованиями» врача-детского хирурга хирургического отделения №2 государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», соискателя кафедры детской онкологии и гематологии Шарафанович Елены Михайловны.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. North PE, Waner M, Buckmiller L, James CA, Mihm MC Jr. Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovasc Pathol.* 2006 Nov-Dec;15(6):303-17. doi: 10.1016/j.carpath.2006.03.001
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982 Mar;69(3):412-22. <https://www.uclahealth.org/head-neck-surgery/workfiles/Secure/HemangiomaClassification.pdf>
3. ISSVA Classification of vascular anomalies [Electronic resource]. International Society for the Study of Vascular Anomalies; 2014. [cited 2018 Jan 18]. Available from: <http://issva.org/classification>
4. Dargeon HW, Adiao AC, Pack GT. Hemangioma with thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1959 Mar;54(3):285-95. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(59\)80002-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(59)80002-0)
5. Edgerton MT. The treatment of hemangiomas with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg.* 1976 May;183(5):517-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1344338/pdf/annsurg00279-0079.pdf>
6. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse Effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2004 Aug;140(8):963-69. doi: 10.1001/archderm.140.8.963
7. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2010 Jul;146(7):767-74. doi: 10.1001/archdermatol.2010.90
8. Aviles R, Boyce TG, Thompson DM. Pneumocystis carinii pneumonia in a 3-month-old infant receiving high-dose corticosteroid therapy for airway hemangiomas. *Mayo Clin Proc.* 2004 Feb;79(2):243-45. doi: 10.4065/79.2.243
9. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1208-13. doi:10.1001/archderm.137.9.1208
10. Chantharatanapiboon W. Intralesional corticosteroid

- therapy in hemangiomas: clinical outcome in 160 cases. *J Med Assoc Thai*. 2008 Oct;91 (Suppl 3):S90-96. <http://www.thaiscience.info/journals/Article/JMAT/10402472.pdf>
11. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):281-86. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.004
12. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):106-14. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.009
13. Egbert JE, Schwartz GS, Walsh AW. Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intralesional injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jun;121(6):638-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70629-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70629-4)
14. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, Mitsuyasu RT, Conant MA, Prince H, Fahey JL, Derezin M, Weinstein WM, Casavante C, Rothman J, Rudnick SA, Voldberding PA. Recombinant Alpha-2 Interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984 May;100(5):671-76. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-671
15. Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res*. 1987 Oct 1;47(19):5155-61. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/47/19/5155.full.pdf>
16. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 1992 May 28;326(22):1456-63. doi: 10.1056/NEJM199205283262203
17. Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jan;125(1):21-27. doi:10.1001/archotol.125.1.21
18. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Bélanger S, Leclerc JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation. *J Pediatr*. 1999 Dec;135(6):782-85. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70104-6)
19. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope*. 2004 Jul;114(7):1231-36. doi: 10.1097/00005537-200407000-00017
20. Kaselas C, Tsikopoulos G, Papouis G, Kaselas V. Intralesional administration of interferon A for the management of severe haemangiomas. *Pediatr Surg Int*. 2007 Mar;23(3):215-18. doi: 10.1007/s00383-006-1840-3
21. Rush BF Jr. Treatment of a giant cutaneous hemangioma by intra-arterial injection of nitrogen mustard: case report. *Ann Surg*. 1966 Nov;164(5):921-23. [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1966/11000/Treatment\\_of\\_a\\_Giant\\_Cutaneous\\_Hemangioma\\_by.22.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Citation/1966/11000/Treatment_of_a_Giant_Cutaneous_Hemangioma_by.22.aspx)
22. Hurvitz CH, Alkalay AL, Sloninsky L, Kallus M, Pomerance JJ. Cyclophosphamide therapy in life-threatening vascular tumors. *J Pediatr*. 1986 Aug;109(2):360-63. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80405-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80405-X)
23. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, Soupre V, Picard A, Leverger G. Vincristine treatment for function and life-threatening hemangiomas of infancy. *Arch Pediatr*. 2004 Feb;11(2):99-107. doi: 10.1016/j.arcped.2003.10.014
24. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg*. 2004 Mar;57(2):168-71. doi: 10.1016/j.bjps.2003.11.003
25. Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr;62(4):577-80. doi: 10.1002/pbc.25296
26. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819
27. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a Consensus Conference Pediatrics. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691
28. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Bursztejn AC, Eschard C, Mahé E, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Miquel J, Chiaverini C, Boccara O, Hadj-Rabia S, Stalder JF, Barbarot S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):125-29. doi: 10.1111/bjd.12417
29. Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, Beliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2010 Nov-Dec;53(5-6):200-8. doi: 10.1016/j.vph.2010.08.002
30. Tu JB, Ma RZ, Dong Q, Jiang F, Hu XY, Li QY, Pattar P, Zhang H. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):574-78. doi: 10.3892/etm.2013.1159
31. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM, Fernández-Pineda I, Domínguez-Cruz JJ, Coserria-Sánchez F, Álvarez-del-Vayo C, Conejo-Mir J. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2015 Nov-Dec;32(6):853-57. doi: 10.1111/pde.12686
32. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2015 Jan;172(1):13-23. doi: 10.1111/bjd.13379
33. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1045-49. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.905
34. Moehrl M, Leaute-Labreze C, Schmidt V, Rocken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol*. 2013 Mar-Apr;30(2):245-49. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01723.x
35. Mashiah J, Kutz A, Rabia SH, Ilan EB, Goldberg I, Sprecher E, Harel A. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile

- hemangiomas. *Int J Dermatol*. 2017 Feb;56(2):148-53. doi: 10.1111/ijd.13517
36. Torres-Pradilla M, Baselga E. Failure of Intralesional Propranolol in Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2014 Mar-Apr;31(2):156-58. doi: 10.1111/pde.12175
37. Swetman GL, Berk DR, Vasanawala SS, Feinstein JA, Lane AT, Bruckner AL. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):384-86. doi: 10.1056/NEJMc1112482
38. Rankin H, Zwicker K, Trenor CC. Caution is recommended prior to sildenafil use in vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Nov;62(11):2015-17. doi: 10.1002/pbc.25600
39. Horbach SE, Jolink F, van der Horst CM. Oral sildenafil as a treatment option for lymphatic malformations in PIK3CA-related tissue overgrowth syndromes. *Dermatol Ther*. 2016 Nov;29(6):466-69. doi: 10.1111/dth.12398
40. Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, Chee WY, Walker J, Kirk EP, Baxter RC, Marshall GM. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Jun;5(6):357-61. doi: 10.1038/ncponc1112
41. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Baryn M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004 Apr;30(2):193-204. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007
42. Perry B, Banyard J, McLaughlin ER, Watnick R, Sohn A, Brindley DN, Obata T, Cantley LC, Cohen C, Arbiser JL. AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous vascular malformations in vivo. *Arch Dermatol*. 2007 Apr;143(4):504-6. doi: 10.1001/archderm.143.4.504
43. Shirazi F, Cohen C, Fried L, Arbiser JL. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is activated in cutaneous vascular malformations in vivo. *Lymphat Res Biol*. 2007;5(4):233-36. doi: 10.1089/lrb.2007.1012
44. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, Azizkhan RG, Adams DM. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 1;57(6):1018-24. doi: 10.1002/pbc.23124
45. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*. 2018 Jan;128(1):269-76. doi: 10.1002/lary.26780
46. Uno T, Ito S, Nakazawa A, Miyazaki O, Mori T, Terashima K. Successful treatment of Kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):536-38. doi: 10.1002/pbc.25241
47. Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug 1;2(8). pii: a009688. doi: 10.1101/cshperspect.a009688
- www.uclahealth.org/head-neck-surgery/workfiles/Secure/HemangiomaClassification.pdf
3. ISSVA Classification of vascular anomalies [Electronic resource]. International Society for the Study of Vascular Anomalies; 2014. [cited 2018 Jan 18]. Available from: <http://issva.org/classification>
4. Dargeon HW, Adiao AC, Pack GT. Hemangioma with thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1959 Mar;54(3):285-95. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(59\)80002-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(59)80002-0)
5. Edgerton MT. The treatment of hemangiomas with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg*. 1976 May;183(5):517-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1344338/pdf/annsurg00279-0079.pdf>
6. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse Effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004 Aug;140(8):963-69. doi: 10.1001/archderm.140.8.963
7. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):767-74. doi: 10.1001/archdermatol.2010.90
8. Aviles R, Boyce TG, Thompson DM. Pneumocystis carinii pneumonia in a 3-month-old infant receiving high-dose corticosteroid therapy for airway hemangiomas. *Mayo Clin Proc*. 2004 Feb;79(2):243-45. doi: 10.4065/79.2.243
9. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol*. 2001;137(9):1208-13. doi:10.1001/archderm.137.9.1208
10. Chantharatanapiboon W. Intralesional corticosteroid therapy in hemangiomas: clinical outcome in 160 cases. *J Med Assoc Thai*. 2008 Oct;91 (Suppl 3):S90-96. <http://www.thaiscience.info/journals/Article/JMAT/10402472.pdf>
11. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):281-86. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.004
12. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):106-14. doi: 10.1016/j.sder.2010.03.009
13. Egbert JE, Schwartz GS, Walsh AW. Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intralesional injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jun;121(6):638-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70629-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70629-4)
14. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, Mitsuyasu RT, Conant MA, Prince H, Fahey JL, Derezin M, Weinstein WM, Casavante C, Rothman J, Rudnick SA, Voldberding PA. Recombinant Alpha-2 Interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984 May;100(5):671-76. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-671
15. Sidky YA, Borden EC. Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res*. 1987 Oct 1;47(19):5155-61. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/47/19/5155.full.pdf>
16. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of

## REFERENCES

- North PE, Waner M, Buckmiller L, James CA, Mihm MC Jr. Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovasc Pathol*. 2006 Nov-Dec;15(6):303-17. doi: 10.1016/j.carpath.2006.03.001
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982 Mar;69(3):412-22. <https://>



- infancy. *N Engl J Med.* 1992 May 28;326(22):1456-63. doi: 10.1056/NEJM199205283262203
17. Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jan;125(1):21-27. doi:10.1001/archotol.125.1.21
18. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Bélanger S, Leclerc JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: A prospective evaluation. *J Pediatr.* 1999 Dec;135(6):782-85. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70104-6
19. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope.* 2004 Jul;114(7):1231-36. doi: 10.1097/00005537-200407000-00017
20. Kaselas C, Tsikopoulos G, Papouis G, Kaselas V. Intralesional administration of interferon A for the management of severe haemangiomas. *Pediatr Surg Int.* 2007 Mar;23(3):215-18. doi: 10.1007/s00383-006-1840-3
21. Rush BF Jr. Treatment of a giant cutaneous hemangioma by intra-arterial injection of nitrogen mustard: case report. *Ann Surg.* 1966 Nov;164(5):921-23. https://journals.lww.com/annalsurgery/Citation/1966/11000/Treatment\_of\_a\_Giant\_Cutaneous\_Hemangioma\_by.22.aspx
22. Hurvitz CH, Alkalay AL, Sloninsky L, Kallus M, Pomerance JJ. Cyclophosphamide therapy in life-threatening vascular tumors. *J Pediatr.* 1986 Aug;109(2):360-63. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80405-X
23. Enjolras O, Brevière GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, Soupre V, Picard A, Leverger G. Vincristine treatment for function and life-threatening hemangiomas of infancy. *Arch Pediatr.* 2004 Feb;11(2):99-107. doi: 10.1016/j.arcped.2003.10.014
24. Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg.* 2004 Mar;57(2):168-71. doi: 10.1016/j.bjps.2003.11.003
25. Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Apr;62(4):577-80. doi: 10.1002/pbc.25296
26. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2649-51. doi: 10.1056/NEJMc0708819
27. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, Garzon MC, Holland KE, Liberman L, MacLellan-Tobert S, Mancini AJ, Metry D, Puttgen KB, Seefeldt M, Sidbury R, Ward KM, Blei F, Baselga E, Cassidy L, Darrow DH, Joachim S, Kwon EK, Martin K, Perkins J, Siegel DH, Boucek RJ, Frieden IJ. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a Consensus Conference Pediatrics. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):128-40. doi: 10.1542/peds.2012-1691
28. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, Bursztejn AC, Eschard C, Mahé E, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Miquel J, Chiaverini C, Boccarda O, Hadj-Rabia S, Stalder JF, Barbarot S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):125-29. doi: 10.1111/bjd.12417
29. Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, Beliveau R. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol.* 2010 Nov-Dec;53(5-6):200-8. doi: 10.1016/j.vph.2010.08.002
30. Tu JB, Ma RZ, Dong Q, Jiang F, Hu XY, Li QY, Pattar P, Zhang H. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol. *Exp Ther Med.* 2013 Aug;6(2):574-78. doi: 10.3892/etm.2013.1159
31. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM, Fernández-Pineda I, Domínguez-Cruz JJ, Coserria-Sánchez F, Álvarez-del-Vayo C, Conejo-Mir J. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2015 Nov-Dec;32(6):853-57. doi: 10.1111/pde.12686
32. Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):13-23. doi: 10.1111/bjd.13379
33. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1045-49. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.905
34. Moehrle M, Leaute-Labreze C, Schmidt V, Rocken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatr Dermatol.* 2013 Mar-Apr;30(2):245-49. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01723.x
35. Mashiah J, Kutz A, Rabia SH, Ilan EB, Goldberg I, Sprecher E, Harel A. Assessment of the effectiveness of topical propranolol 4% gel for infantile hemangiomas. *Int J Dermatol.* 2017 Feb;56(2):148-53. doi: 10.1111/ijd.13517
36. Torres-Pradilla M, Baselga E. Failure of Intralesional Propranolol in Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2014 Mar-Apr;31(2):156-58. doi: 10.1111/pde.12175
37. Swetman GL, Berk DR, Vasanawala SS, Feinstein JA, Lane AT, Bruckner AL. Sildenafil for severe lymphatic malformations. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26;366(4):384-86. doi: 10.1056/NEJMc1112482
38. Rankin H, Zwicker K, Trenor CC. Caution is recommended prior to sildenafil use in vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Nov;62(11):2015-17. doi: 10.1002/pbc.25600
39. Horbach SE, Jolink F, van der Horst CM. Oral sildenafil as a treatment option for lymphatic malformations in PIK3CA-related tissue overgrowth syndromes. *Dermatol Ther.* 2016 Nov;29(6):466-69. doi: 10.1111/dth.12398
40. Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, Chee WY, Walker J, Kirk EP, Baxter RC, Marshall GM. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008 Jun;5(6):357-61. doi: 10.1038/nponc1112
41. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Baryn M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004 Apr;30(2):193-204. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007
42. Perry B, Banyard J, McLaughlin ER, Watnick R, Sohn A, Brindley DN, Obata T, Cantley LC, Cohen C, Arbiser JL. AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous

vascular malformations in vivo. *Arch Dermatol.* 2007 Apr;143(4):504-6. doi: 10.1001/archderm.143.4.504  
43. Shirazi F, Cohen C, Fried L, Arbiser JL. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is activated in cutaneous vascular malformations in vivo. *Lymphat Res Biol.* 2007;5(4):233-36. doi: 10.1089/lrb.2007.1012  
44. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, Azizkhan RG, Adams DM. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Dec 1;57(6):1018-24. doi: 10.1002/pbc.23124  
45. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace

AL, Padua H, Trenor CC Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope.* 2018 Jan;128(1):269-76. doi: 10.1002/lary.26780  
46. Uno T, Ito S, Nakazawa A, Miyazaki O, Mori T, Terashima K. Successful treatment of Kaposiform hemangioendothelioma with everolimus. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Mar;62(3):536-38. doi: 10.1002/pbc.25241  
47. Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Aug 1;2(8). pii: a009688. doi: 10.1101/cshperspect.a009688

#### Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, к. 3,  
Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
кафедра детской онкологии и гематологии,  
тел. моб.: +375 29 684-34-04,  
e-mail: sharafanovich1@gmail.com,  
Шарафанович Елена Михайловна

#### Address for correspondence

220013, The Republic of Belarus,  
Minsk, P. Brovko Str., 3-3,  
Belarusian Medical Academy  
Of Post-Graduate Education,  
Department of Pediatric Oncology and Hematology,  
Tel. mob.: +375 29 684-34-04,  
e-mail: sharafanovich1@gmail.com,  
Elena M. Sharafanovich

#### Сведения об авторах

Шарафанович Елена Михайловна, соискатель кафедры детской онкологии и гематологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, врач-детский хирург хирургического отделения №2 (плановой хирургии), Республиканский научно-практический центр детской хирургии, г. Минск, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0003-4238-9926>  
Конопля Наталья Евгеньевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры детской онкологии и гематологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>  
Аверин Василий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0003-3343-8810>

#### Information about the authors

Sharafanovich Elena M., Applicant of the Department of Pediatric Oncology and Hematology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Pediatric Surgeon of the Surgical Unit №2, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-4238-9926>  
Konoplya Natalya E., MD, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatric Oncology and Hematology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>  
Averin Vasily I., MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Belarusian Medical State University, Minsk, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-3343-8810>

#### Информация о статье

Поступила 20 марта 2018 г.  
Принята в печать 26 декабря 2018 г.  
Доступна на сайте 28 февраля 2019 г.

#### Article history

Arrived 20 March 2018  
Accepted for publication 26 December 2018  
Available online 28 February 2019