

УДК: 616.13-007.64-053.2-085.273

СИРОЛИМУС КАК НОВАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОПЦИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЯХ У ДЕТЕЙ

САДЫКОВ Р.Р.^{1,2}, САДЫКОВ Р.А.³, КАБУЛОВ С.С.¹

¹ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ, КАФЕДРА ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ,

²УНИВЕРСИТЕТ АЛЬФРАГАНУС.

³РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАД. В.В. ВАХИДОВА, ОТДЕЛЕНИЕ ХИРУРГИИ.

Annotatsiya

Qon tomir anomaliyalari pediatriya amaliyotida uchraydigan murakkab patologiyalardan biridir. Klassik davolash usullari — skleroterapiya, jarrohlik rezektsiya, propranolol va steroidlar ko‘pincha to‘liq natija bermaydi va bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada cheklaydi. So‘nggi yillarda mTOR yo‘lining ingibitori bo‘lgan sirolimus murakkab va rezistent qon tomir anomaliyalarini davolashda istiqbolli dori sifatida o‘rganilmoqda.

Kalit so‘zlar: qon tomir anomaliyalari, pediatriya, sirolimus, mTOR ingibitori, davolash, rezistent holatlar.

Аннотация

Сосудистые аномалии являются одной из сложных патологий в педиатрической практике. Классические методы лечения — склеротерапия, хирургическая резекция, пропранолол и стероиды — часто не дают полного эффекта и значительно ограничивают качество жизни пациентов. В последние годы сиrolimus, ингибитор пути mTOR, рассматривается как перспективный препарат для лечения сложных и резистентных сосудистых аномалий.

Ключевые слова: сосудистые аномалии, педиатрия, сиrolimus, ингибитор mTOR, лечение, резистентные случаи.

Abstract:

Vascular anomalies are among the complex pathologies encountered in pediatric practice. Classical treatment methods — sclerotherapy, surgical resection, propranolol, and steroids — often fail to achieve complete results and significantly reduce patients' quality of life. In recent years, sirolimus, an mTOR pathway inhibitor, has been investigated as a promising drug for the treatment of complex and treatment-resistant vascular anomalies.

Keywords: vascular anomalies, pediatrics, sirolimus, mTOR inhibitor, treatment, resistant cases.

Введение

Сосудистые аномалии представляют собой гетерогенную группу нарушений, вызванных аномалиями в развитии и анатомии кровеносных и/или лимфатических сосу-

дов. В 2014 году Международное общество по изучению сосудистых аномалий приняло современную систему классификации сосудистых аномалий, в которой сосудистые опухоли характеризуются про-

лиферативным компонентом, а сосудистые мальформации — структурными аномалиями и врожденными нарушениями сосудистой морфогенеза. Сосудистые опухоли характеризуются аномальной пролиферацией эндотелиальных клеток и аномальной архитектурой кровеносных сосудов и подразделяются на три группы: доброкачественные, пограничные и злокачественные. Доброкачественная сосудистая опухоль, детская гемангиома (ИГ), по своему поведению и биологическим характеристикам отличается от других опухолей, таких как врожденная гемангиома, пиогенная гранулема, пучковидная ангиома и гемангиоэндотелиома. Сосудистые мальформации классифицируются как капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные или комбинированные в зависимости от вовлеченных сосудистых каналов.¹

По мере развития сосудистых аномалий они могут приводить к деформации и уродству тела, боли, рецидивирующим кровотечениям, инфекциям, сердечной недостаточности и даже смерти. Венозные мальформации связаны с венозным застоем и локализованной внутрисосудистой коагулопатией, что увеличивает вероятность тромбоза и эмболии, таких как легочная эмболия и локализованная или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.² Микрокистозная лимфатическая мальформация (ЛМ) в сочетании с мальформациями других сосудистых каналов может вызывать тяжелую заболеваемость и/или смертность из-за обезображивания мягких тканей, аномалий костей и нарушения функции органов.^{1,3} В зависимости от локализации мальформации и вовлеченных органов степень и симптомы ЛМ могут широко варьироваться. В большинстве случаев косметические проблемы,

связанные с ЛМ, влияют на выбор лечения. Однако, когда ЛМ возникает в верхних дыхательных путях, массовый эффект мальформации может вызвать опасную для жизни обструкцию дыхательных путей, нарушить оральное питание и привести к затруднениям речи и коммуникации.⁴⁻⁶

Тип сосудистой аномалии определяет выбор лечения, которое включает в себя широкий спектр вариантов, в том числе пропранолол, эмболизацию, лазерную терапию, склеротерапию и хирургическую резекцию. Однако эти методы лечения могут привести к значительной заболеваемости, особенно при лечении сложных сосудистых аномалий, таких как обширные сосудистые опухоли или сосудистые мальформации в жизненно важных органах, которые не могут быть излечены с помощью традиционной терапии или для которых традиционные методы лечения оказались неэффективными.

Для решения проблем, связанных с традиционными методами лечения сосудистых мальформаций, исследуются менее инвазивные подходы, такие как ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin).² Путь фосфоинозитид-3-киназы/mTOR лежит в основе различных клеточных процессов, включая клеточный метаболизм, рост и пролиферацию клеток, и его путь приводит к экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, ключевого регулятора ангиогенеза и лимфангиогенеза.^{2,7} Таким образом, ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, могут блокировать последующий синтез белка и обладать противоопухолевым и антиангиогенным действием.⁸

Сиролимус является единственным ингибитором mTOR, одобренным в настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США. Сиролимус обычно используется для предотвращения отторжения органа после трансплантации почки у пациентов старше 13 лет.⁹ Он также используется для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца или легочным заболеванием, связанным с лимфангиолейомиоматозом. Разнообразные эффекты могут иметь терапевтическое применение для лечения других заболеваний, таких как саркомы мягких тканей и костей и лимфома в запущенной стадии.¹⁰ В 2010 году сиролимус был введен в качестве антиангиогенного средства для лечения детей с капозиформной гемангиоэндотелиомой.¹¹ С тех пор было опубликовано лишь несколько клинических исследований, посвященных влиянию сиролимуса на сосудистые аномалии. Эти исследования показали, что сиролимус можно считать частью стратегии безопасного лечения сложных пациентов, у которых традиционные методы терапии не дали результата.^{3,7,11} В настоящем отчете мы описали наш ранний опыт использования сиролимуса для лечения диффузных неоперабельных сосудистых аномалий и сосудистых аномалий, считающихся неоперабельными из-за инвазии жизненно важных органов.

Материалы методов исследований

В исследование были ретроспективно включены данные 18 пациентов с осложненными сосудистыми аномалиями, которые проходили лечение сиролимусом в клинике RS Laser Clinic (Ташкент, Узбекистан) в период с июля 2018 года по май 2019 года. Поскольку работа носила эксплораторный характер, статистический анализ не проводился.

Из медицинской документации нашей клиники были собраны и проанализированы сведения (по ноябрь 2019 года):

- демографические характеристики пациентов;

- тип, локализация и выраженность сосудистой аномалии;
- возраст на момент первого введения сиролимуса;
- качество жизни по самооценке родителей;
- необходимость трахеостомии или гастростомии;
- наличие осложнений;
- результаты лечения.

Диагностика сосудистых аномалий проводилась на основании клинических данных и подтверждалась результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ), которые были выполнены всем пациентам.

В RS Laser Clinic сиролимус назначался в следующих случаях:

1. при невозможности хирургического вмешательства по данным визуализации или гистологии (из-за близости очага к жизненно важным органам либо вовлеченности соседних структур);
2. при отсутствии улучшения или прогрессировании симптомов по результатам МРТ/КТ после стандартного лечения;
3. при наличии осложнений, таких как:
 - частые респираторные инфекции,
 - коагулопатия,
 - рецидивирующий целлюлит (>3 эпизодов в год),
 - поражение внутренних органов,
 - сердечная дисфункция.

Сиролимус назначался перорально в виде жидкой формы или таблеток в зависимости от возраста пациента. Начальная доза составляла 0,8 мг/м² на приём каждые 12 часов. Дозировка корректировалась для поддержания целевого минимального уровня в плазме 5–10 нг/мл через 12 часов после приёма. Мы сознательно использовали целевой уровень ниже, чем в ряде зарубежных исследований (5–15 нг/мл), что позволило минимизировать риск токсичности. Основным результатом лечения считался ответ

на терапию, определяемый как уменьшение объёма лимфатической мальформации (ЛМ) по данным фотодокументации и рентгенологических исследований.

- Базовая оценка проводилась до начала лечения.
- Повторная оценка – через 6 и 12 месяцев терапии.

Объём поражения рассчитывался по данным МРТ на основании трёх измерений: поперечной оси, передне-заднего размера, продольной оси.

Таблица I. Критерии оценки ответа на терапию сиролимуcom

Категория ответа	Описание
Хорошая	Улучшение результатов рентгенологического обследования более чем на 70% или наличие остаточных очагов на снимках, но без макроскопически выявляемых поражений
Средняя	Улучшение результатов рентгенологического обследования в пределах 30–70% или положительная самооценка уменьшения макроскопических очагов
Плохая	Улучшение результатов рентгенологического обследования менее чем на 30%, отсутствие динамики (стабильное заболевание) или самооценка ухудшения макроскопических очагов

Тяжесть осложнений оценивалась по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE), версия 5.0 [21]. Родители всех пациентов подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все процедуры выполнялись в соответствии с этическими стандартами и были одобрены комитетом по этике RS Laser Clinic (Ташкент, Узбекистан) (протокол № 2020-0190).

Результаты

С июля 2018 года по декабрь 2019 года в RS Laser Clinic 18 пациентов с сосудистыми аномалиями получали терапию сиролимуcom. Из них 6 пациентов продолжали лечение в течение примерно одного года, что позволило объективно оценить эффективность препарата (табл. II). Возраст на момент начала терапии: медиана – 17 месяцев (диапазон 8–67 мес). Все 6 пациентов ранее проходили безуспешное лечение различными методами (пропранолол,

Для вычисления объёма использовалась формула эллипсоида:

$$V = \frac{(a \times b \times c)}{2}$$

где a – поперечный размер, b – передне-задний размер, c – продольная ось.

Этот метод ранее показал хорошую корреляцию с ручным контурным измерением.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени ответа на терапию:

- хороший ответ,
- средний ответ,
- плохой ответ (табл. I).

склеротерапия, хирургическое иссечение). У 5 пациентов сосудистая аномалия была выявлена пренатально при ультразвуковом исследовании плода. Пациенты с рефрактерной лимфатической мальформацией (ЛМ) головы и шеи не ответили на склеротерапию и резекцию. Типы сосудистых аномалий у пациентов: 1 пациент – смешанная макрокистозная-микрокистозная ЛМ; 2 пациента – микрокистозная ЛМ; 2 пациента – лимфовенозная мальформация; 1 пациент – инфантильная гемангиома (ИГ). У 3 пациентов была проведена гастростомия вследствие нарушенного перорального питания. У одного ребёнка диагностированы гемангиомы головного мозга и системные гемангиомы. Средняя длительность терапии составила 13 месяцев (диапазон 10–16 мес). Все пациенты продолжали получать сиролимуcom до конца периода исследования. У 5 пациентов лечение временно прерывалось (средняя продолжительность перерыва – 2 мес; диапазон 1,4–3,5 мес) по причине вирусных

инфекций верхних дыхательных путей, сопровождавшихся лихорадкой. Возобновление те-

рапии происходило в срок от 7 до 35 дней после купирования инфекции.

Таблица II. Клинические характеристики и реакция на лечение сиролimusом у шести пациентов

№ пациента	Возраст	Пол	Диагноз	Локализация	Предыдущее лечение	Продолжение лечения, мес	Улуч	Ослож	Уменьшение объема, %	Реакция на лечение
1	12	М	ИИ	Мозг, плечо, грудь, обе руки, обе ноги, анус	Пропранолол, преднизон	16	Анальное кровотечение устранено	Стоматит, диарея	99	Хороший
2	67	Ж	ЖКТ	Шейно-лицевая область	Склеротерапия (ОК-432 1×, доксициклин 4×), иссечение 3×	15	Улучшение орального питания, удаление гастростомы	Нет	Левая – 32; правая – УС	Левая – средняя; правая – плохая
3	20	М	Смешанный ЛМ	Цервико-фациальный, грудная стенка	Склеротерапия (доксициклин 9×, блеомицин 1×), иссечение 1×	13	Уменьшение инфекций, снижение потребности в кислороде, удаление гастростомы	Дерматит	30	Средний
4	54	Ж	Микрокистозный ЛМ	Шейно-лицевой	Склеротерапия (доксицик-	13	Снижение инфекций	Нет	УС	Плохо

					лин 13×), иссе- чение 2×					
5	14	Ж	Мик- роки- стоз- ный ЛМ	Шейно- лицевой	Иссе- чение 1×	11	Сни- жение ин- фек- ций	Нет	39	Средний
6	8	М	LVM	Цервико- фациаль- ная об- ласть	Скле- роте- рапия (док- сицик- лин 3×), иссе- чение 1×	10	Улуч- шение перо- раль- ного пита- ния, удале- ние га- стро- стомы	Нет	Левая – 79; правая – 23	Левая – хо- рошая; пра- вая – плохая

Примечания:

- ИН — инфантильная гемангиома;
- LM — лимфатическая мальформация;
- LVM — лимфовенозная мальформация;
- UC — без изменений.

Уменьшение объёма опухоли было зафиксировано у 5 из 6 пациентов, при этом степень редукции колебалась от 23% до 99,9%. Пациент с инфантильной гемангиомой (ИН) головного мозга и системными поражениями достиг полной ремиссии. Четыре пациента с цервикофациальными лимфатическими мальформациями (ЛМ) продемонстрировали частичную ремиссию. У одного пациента на контрольной МРТ не было выявлено уменьшения объёма поражения. Более выраженный ответ на терапию наблюдался у младших пациентов, которые ранее не подвергались хирургическим вмешательствам или склеротера-

пии. ИН: при поступлении отмечалось анальное кровотечение из перианального очага. После 6 месяцев терапии сиролиму-сом очаги в головном мозге полностью регрессировали, а кровотечение было устранено (рис. 1). ЖКТ-ассоциированная ЛМ: достиг умеренного улучшения симметрии лица и уменьшения размеров поражения. У двух пациентов были зарегистрированы незначительные нежелательные явления: стоматит I степени и дерматит, которые самостоятельно разрешились без вмешательства [22]. У одного пациента терапия была временно прервана на 20 дней в связи с повышением уровня сиролимуса в крови после употребления напитка, содержащего экстракт грейпфрута. Серьёзные осложнения (системные или оппортунистические бактериальные инфекции) в течение периода наблюдения не развивались.

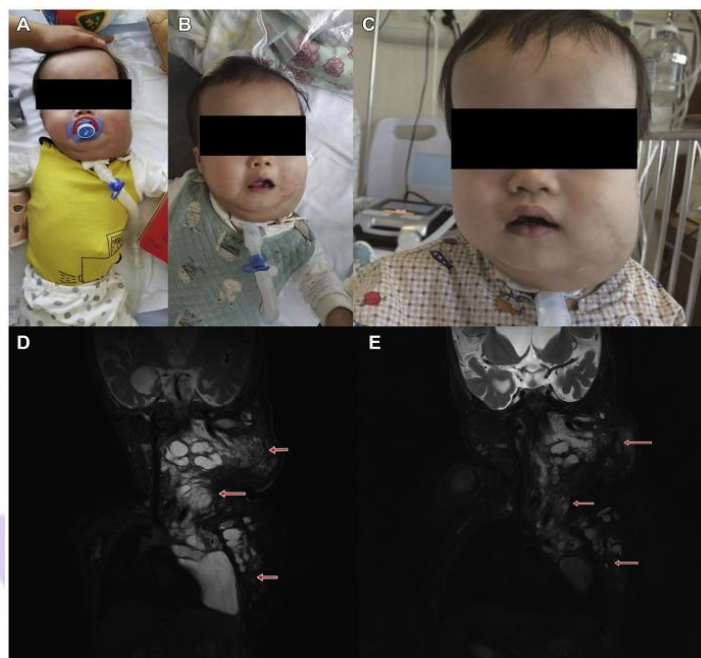


Рис.1 Серия клинических фотографий пациента 1, демонстрирующих цервикофациальную лимфатическую мальформацию (ЛМ) в начале лечения сиролимусом (А), через 2 месяца лечения (В) и через 6 месяцев (С). Коронарная T2-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) пациента 1 в начале лечения (D) и через 1 год лечения сиролимусом (E).

Закключение

Сиролимус, ингибитор пути mTOR, снижает синтез белка, необходимого для пролиферации клеток и ангиогенеза, что ограничивает рост сосудистых опухолей. Кроме того, Greenberger и соавт.[23] показали, что сиролимус подавляет способность к самообновлению стволовых клеток, происходящих из ИН, способствует их дифференцировке в сторону фенотипа периваскулярных клеток и ингибирует ангиогенез. Ряд исследований подтвердил эффективность сиролимуса при лечении сосудистых мальформаций и опухолей, включая ИН, с минимальным риском серьезных осложнений [7,13,14]. Недавние генетические работы показали, что соматические мутации в PIK3CA и сверхэкспрессия VEGF ассоциированы с синдромальными ЛМ [24,25]. Эти данные подтверждают, что сиролимус может быть эффективен при сосудистых аномалиях, резистентных к традиционным методам терапии (резекция, склеротерапия, пропранолол, стероиды). В нашем исследовании применение сиролимуса показало низкий уровень риска и умеренную эффективность у пациентов, не ответив-

ших на стандартные методы лечения. Терапевтический эффект варьировал от 20% до 99% в зависимости от пациента. У большинства пациентов ранее проводились многократные сеансы склеротерапии и хирургические резекции. Соответственно, выраженность ответа зависела от возраста и предшествующих вмешательств: чем младше пациент и чем меньше процедур он перенёс, тем выше была эффективность терапии [12,14,26]. Склерозирующие агенты (ОК-432, доксициклин, блеомицин), использованные ранее, формируют плотные спайки и фиброз, что может ограничивать эффект сиролимуса [16,27]. Однако у пациентов с поражениями вблизи жизненно важных структур терапия показала лучшие результаты. Например, все дети с гастростомией смогли восстановить пероральное питание и отказаться от зонда. Примечателен случай пациента 2, у которого рентгенологические изменения были минимальными, но клинически отмечалось значительное улучшение качества жизни благодаря восстановлению нормального питания. При шейно-лицевых поражениях традиционно предпочтение отдаётся хирургии [4,28,29]. В

нашем исследовании хирургическое вмешательство проводилось, когда это было технически возможно. У пациента 4 дебалкинг был частично эффективен, но поражение средостения продолжало вызывать дыхательную недостаточность. Назначение сиролимуса привело к уменьшению размеров мальформации и регрессу ателектаза, что позволило отказаться от искусственной вентиляции (рис. 3). Таким образом, сиролимус может рассматриваться не только как поддерживающая терапия, но и как переходный этап к резекции крупных сосудистых мальформаций. Известные побочные эффекты сиролимуса включают мукозит, сыпь, анорексию, желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота), гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения) и метаболические эффекты (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия) [30,31]. В нашем исследовании серьёзных осложнений зарегистрировано не было. У некоторых пациентов временно приостанавливали приём сиролимуса из-за инфекций верхних дыхательных путей, однако рецидивирующие инфекции являются типичными для пациентов

с ЛМ и не обязательно связаны с терапией. Более того, после начала лечения инфекции протекали легче. Регулярный лабораторный и клинический контроль позволил нам подтвердить, что терапия сиролимусом хорошо переносится пациентами, а побочные эффекты можно контролировать консервативными мерами или коррекцией дозы.

ВЫВОДЫ

Сиролимус является многообещающим методом лечения неоперабельных сосудистых аномалий, резистентных к традиционной терапии, с низким риском. Сиролимус является инновационным вариантом лечения и должен рассматриваться как потенциальная альтернатива для лечения сосудистых аномалий. Необходимы дальнейшие исследования для оценки его влияния на долгосрочные результаты лечения, включая определение оптимальной продолжительности лечения сиролимусом, а также для уточнения показаний к раннему вмешательству.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the ISSVA. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-e214.
2. Yesil S, Tanyildiz HG, Bozkurt C, et al. Single-center experience with sirolimus therapy for vascular malformations. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(4):219-225.
3. Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86-90.
4. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1579-1584.
5. Adams DM, Trenor CC III, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
6. Goldenberg DC, Carvas M, Adams D, et al. Successful treatment of a complex vascular malformation with sirolimus and surgical resection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(3):e191-e195.
7. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, et al. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*. 2018;128(2):269-276.
8. Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318-327.
9. Durand R, et al. MRI assessment for response to sirolimus in extensive lymphatic malformations in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(4):873-880.

10. Maruani A, et al. Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: the PERFORMUS trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(11):1289-1298.
11. Durán-Romero AJ, Hernández-Rodríguez JC, Ortiz-Álvarez J, et al. Efficacy of oral sirolimus for high-flow vascular malformations in real practice. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(1):57-62.
12. Saibene AM, et al. Sirolimus treatment for paediatric head and neck lymphatic malformations: a systematic review. *Front Pediatr.* 2023;11:10313583.
13. Seront E, et al. VASE trial: sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight.* 2023;8(21):e173095.
14. Ozeki M, et al. Sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies (SILA study). *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1335469.
15. Park J, Ha S, Kwon H, et al. Sirolimus for complicated vascular anomalies: a single-center 2-year experience. *Ann Pediatr Surg.* 2024;30(1):14-21.
16. Wang J, et al. Sirolimus in the treatment of pediatric lymphatic malformations: a real-world study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024;174:111518.
17. Wang G, et al. Effectiveness and safety of sirolimus in the treatment of venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2025;13(2):e00096-e00105.
18. Nisbet R, et al. Oral sirolimus therapy for complex low-flow vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2025;15(2):e00096-e00105.
19. Alomari AI, Fishman SJ, Burrows PE, et al. Combined embolization and sirolimus for complex vascular anomalies. *Pediatr Radiol.* 2019;49(12):1654-1663.
20. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for maintenance therapy in pediatric vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(12):e27954.
21. Shaikh R, et al. Long-term sirolimus therapy for refractory vascular malformations in children. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(10):1125-1133.
22. Alqahtani A, et al. Sirolimus treatment outcomes in lymphangiomas: experience from a tertiary center. *World J Pediatr Surg.* 2020;3:e000113.
23. Kim DW, et al. Sirolimus therapy for lymphatic malformations: clinical and radiologic outcomes. *Korean J Pediatr.* 2021;64(5):217-224.
24. Donnelly LF, et al. Imaging response patterns in children with vascular anomalies treated with sirolimus. *Pediatr Radiol.* 2021;51(11):1973-1981.
25. Horbach SER, et al. Sirolimus for complex slow-flow vascular malformations: an international cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:89.
26. Elluru RG, et al. Role of sirolimus in airway lymphatic malformations: a multicenter review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;159:111229.
27. Wu JK, et al. Clinical and genetic predictors of response to sirolimus in vascular malformations. *Hum Genet.* 2022;141(12):1959-1970.
28. Perkins JA, et al. Pediatric lymphatic malformations and sirolimus: 5-year outcomes. *Laryngoscope.* 2023;133(4):892-900.
29. Tang Y, et al. Sirolimus improves quality of life in children with cervicofacial lymphatic malformations. *Eur J Pediatr.* 2023;182(6):2475-2483.
30. Zhang H, et al. Efficacy and safety of sirolimus in complex vascular malformations: a multicenter prospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19:211.

31. Xu Q, et al. Low-dose sirolimus in pediatric vascular anomalies: a prospective clinical trial.
Front Pharmacol. 2024;15:1378429.

