

骨巨细胞瘤的药物治理进展

徐海荣 李远 单华超 牛晓辉

北京积水潭医院骨肿瘤科,北京 100035

通信作者:牛晓辉,Email: niuxiaohui@263.net

【摘要】 骨巨细胞瘤是最常见的交界性骨肿瘤之一,其主要治疗方法是手术,但对于位于关节附近、脊柱、骶骨和骨盆部位的骨巨细胞瘤,单纯外科治疗充满挑战,近年来,药物治疗在综合治疗中的价值逐渐受到重视。本文就双膦酸盐和denosumab在骨巨细胞瘤中的临床应用进展进行综述。

【关键词】 骨巨细胞瘤; 药物治疗; 双膦酸盐; denosumab

基金项目: 中国留学人员回国创业启动支持计划(2017-199)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.015

骨巨细胞瘤约占全部原发骨肿瘤的5%,但有亚洲大宗病例报道显示,骨巨细胞瘤(GCTB)可占全部骨肿瘤的13.7%~30.3%^[1]。在临床上GCTB的治疗仍存在许多难点,例如位于关节周围,有时在刮除和切除两者间的选择常存在争议;位于脊柱、骶骨和骨盆部位常因解剖复杂、术中出血多等原因而无法接受手术治疗,或即使能够接受手术,也不能达到理想的外科边界从而把复发率控制到理想的范围。因此GCTB的外科治疗还存在很多困难^[2-3]。若不能手术或者手术困难,这时须考虑其他治疗,目前常用于GCTB治疗的全身药物包括双膦酸盐(BPs)和denosumab。本文主要对这两种药物的进展进行综述。

一、BPs治疗GCTB的进展

(一)BPs应用于GCTB治疗的基础研究证据

BPs是焦磷酸盐的衍生物,对羟基磷灰石晶体具有高亲和力,可以在体内和体外抑制骨吸收^[4]。有研究者提出BPs的作用是由于其对破骨细胞与骨表面附着的抑制,因为破骨细胞与骨表面的细胞附着是溶骨开始的必要步骤^[5-6]。BPs通过抑制破骨细胞、单核巨细胞前体细胞以及肿瘤破骨细胞生成的自分泌环,从而为BPs用于GCTB的辅助治疗提供依据。

(二)BPs应用于GCTB治疗的临床应用进展

BPs用于GCTB的全身治疗可追溯到2001年,Fujimoto等^[7]首先将BPs结合放疗用于难治性GCTB的治疗,作者报道了3例个案,包括骶骨1例,脊柱2例,发现患者的症状获得明显改善。针对GCTB设计的第1个病例对照研究是由Tse等^[8]于2008年报道,作者发现对照组的局部复发率为30%(6/20),而应用BP治疗组,复发率只有4.2%(1/24),而对于复发率降低的效果在3期患者更加显著。

随后有很多关于GCTB应用BPs治疗的报道,但均存在评价困难这一问题。2014年Kaiser等^[9]综述总结既往研究,共选择了6项研究,共487例患者,用辅助全身性BPs治

疗的可再切除肿瘤患者的GCTB总复发率为6.7%,而未用辅助全身性BPs治疗的患者为48.4%($P<0.01$)。

2019年有学者对BPs用于GCTB治疗的病例进行meta分析,共纳入7项病例对照研究,结果发现BPs组GCTB的局部复发率显著低于对照组;亚组分析显示,在接受病灶刮除术的患者中,与对照组相比,BPs组的局部复发率显著降低^[10]。另外也有学者把BPs混合在骨水泥中用于GCTB的局部辅助治疗^[11],但由于是回顾性病例分析,缺乏对照组,并无足够的证据支持这种做法。

二、denosumab治疗GCTB的进展

(一)denosumab应用于GCTB治疗的基础研究证据

目前一般认为GCTB主要包括3种主要细胞类型:纺锤形间充质基质细胞、单核细胞和多核破骨细胞样巨细胞^[12-13]。纺锤形基质细胞被认为是主要的肿瘤成分,表达高水平的核因子 κ B配体(RANKL)受体激活剂,而巨细胞过表达RANK受体^[14]。RANK和RANKL相互作用是GCTB破骨细胞活性增强和溶骨性病变的主要原因^[12]。

denosumab是一种完全的人单克隆抗体,对RANKL具有亲和力,并对RANKL通路有抑制作用^[15]。在GCTB的基础研究中发现,应用denosumab会抑制破骨细胞样巨细胞的活化,类似于内源性骨保护素的作用,从而减少溶骨的发生^[16]。在GCTB体外研究中还发现,应用denosumab后,巨细胞瘤消失,但基质细胞仍存在并以减慢的速度增殖^[14],因此denosumab不同于细胞毒药物对恶性肿瘤细胞的杀伤作用,其治疗后还会有肿瘤细胞成分残留。denosumab最初由Amgen设计用于治疗骨质疏松症,2004年报道的I期临床试验证明了药物的抗骨破坏效果和相对安全性^[16]。

(二)denosumab应用于GCTB治疗的早期证据

一些小型临床试验试图观察denosumab治疗GCTB患者的安全性和有效性,有些是结合手术切除,也有些作为独立治疗。Thomas等^[17]报道了37例患者(≥ 18 岁)的非对照

研究,其中 13 例患者是初治的不可切除的 GCTB,18 例为复发的不可切除的 GCTB,6 例为复发的可切除的 GCTB。通过组织学评估的 20 例患者,治疗后相对于基线消除了 90% 的巨细胞,而通过影像学评估的 15 例患者中有 10 例无肿瘤进展。

(三) denosumab 治疗 GCTB 的适应证

目前有很多研究应用 denosumab 治疗 GCTB,一般 denosumab 治疗的适应证包括两类,其一是复发患者,其二是被认为是肿瘤无法切除者(是指切除术会导致严重的并发症,如神经、血管损伤,严重的关节功能障碍或死亡)^[17-20]。随着这些研究的不断开展,denosumab 已被广泛用于治疗困难的 GCTB 病例。Vaishya 等^[21]报道了 1 例 27 岁的男性患者,之前无法做保肢手术,经过 6 个月的 denosumab 治疗后,最终患者能够接受扩大刮除、骨水泥填充术。

在脊柱部位,Mattei 等^[22]报道了一例患有 C₂ 椎体和齿状突 GCTB 的 22 岁女性患者,接受了 denosumab 治疗,在整个 16 个月随访期内,获得完全的影像学缓解。另外还有学者报道在颈椎肿瘤中使用 2 个月的 denosumab 的治疗后获得症状的完全缓解^[23]。

有学者采用 denosumab 对 GCTB 进行新辅助治疗,期望减缓或中断 GCTB 溶骨的进展,获得手术治疗的机会^[24-25]。Dubory 等^[26]最近报道了 8 例脊柱 GCTB 患者,平均随访时间为 19.3 个月(3.2~52.4 个月),患者的背痛和神经功能障碍获得明显改善,肿瘤减小使得可采取更安全、更简单的手术方式。Gaston 等^[27]采用 denosumab 治疗 1 例 15 岁的股骨近端 GCTB,6 个月的 denosumab 治疗后,患者接受刮除术而避免行全髋关节置换。Demirsoy 等^[28]报道了 1 例患有股骨远端 GCTB 的 17 岁女性患者,术后 3 个月出现局部复发和肺转移,接受 denosumab 治疗 3 个月后,患者疼痛明显减轻,影像学评估显示药物对局部复发病灶和肺转移病灶均有效。

因此,基于已有的研究,美国 FDA 批准 denosumab 治疗 GCTB 的适应证是成人骨巨细胞瘤,包括不可切除或者外科切除可能导致严重的功能障碍。我国国家药品监督管理局也在今年有条件批准 denosumab 上市,适应证与美国类似。

(四) denosumab 治疗 GCTB 对复发的影响

有研究证实,denosumab 治疗后的组织病理提示肿瘤基质细胞仍然成活,停药后会出现破骨细胞活动性的上调^[14]。此外,随后很多研究报道了局部复发^[29-33]。Brodowicz 等^[33]发现 denosumab 治疗 2 年后,治疗中断时间仅 2 个月,病灶迅速复发,同时对 denosumab 再治疗出现耐药。Matcuk 等^[29]描述了一例 24 岁女性桡骨远端 GCTB 患者,接受 denosumab 治疗 2 年后,停药后局部迅速复发,同时肿瘤对 denosumab 耐药,最终患者接受截肢治疗。

Traub 等^[34]报道了一项前瞻性非随机研究,其中 20 例可切除的 GCTB 患者术前接受 denosumab 治疗 6~11 个月,最终其中有 18 例可进行关节保留手术,平均随访 16 个月(10~25 个月)的复发率为 15%,这与其他研究中报告的复发率相

似,但其他仅接受手术治疗的研究,随访时间较该研究要长。Traub 等结论是,虽然 denosumab 表现出有利的临床反应,且可使患者接受较小的手术并保留关节,但局部复发仍然是个问题。

据我们所知,迄今为止对 GCTB 患者进行的最大的 denosumab 研究是对 222 例患者进行的 2 期临床试验的中期分析^[20],这些患者最初计划的外科手术可能造成潜在的功能障碍或并发症。在该研究中,48% 的患者在最后随访时确认不再需要外科手术,38% 的患者接受了比原计划更小的手术。最终,接受手术治疗的患者局部复发率为 15%。

最近有研究评估了 denosumab 对局部复发风险的影响^[35],回顾性分析了 2010 至 2013 年手术治疗的 30 例患者(25 例刮除和 5 例切除)的资料,另外寻找 378 例患者(仅手术治疗)作为历史对照进行了比较分析。最短随访时间为 24 个月,结果显示 25 例刮除和 denosumab 治疗患者的局部复发率为 60%,而单独刮除治疗的 222 例患者复发率仅为 16%。接受 denosumab 治疗的队列中复发率明显增高,但由于队列中存在不同时期差异,并且未随机化,因此无法评估 denosumab 是复发率增高的原因。

因此,到目前为止,应用 denosumab 对 GCTB 复发的影响还存在争议,值得关注的是,应用 denosumab 后硬化骨是否需要彻底去除,保留硬化骨是否会导致潜在的肿瘤残留进而导致复发,这些问题还需要更多的病例和更长时间的随访数据来综合分析。

(五) 应用 denosumab 治疗 GCTB 的长期并发症

尽管有许多临床研究和病例报告使用 denosumab 治疗 GCTB,获得良好的效果,但 denosumab 治疗的长期并发症仍然未知。有研究纳入长期接受 denosumab 治疗的 97 例患者^[36],43 例患者接受了肿瘤切除的患者,denosumab 治疗中位时间为 12 个月(6~45 个月);54 例肿瘤无法切除的 GCTB 患者,其接受 denosumab 治疗的中位时间为 54 个月(9~115 个月)。在无法切除的 GCTB 组中,所有接受 denosumab 的患者均观察到肿瘤控制和临床益处,但 40% 的患者在停用 denosumab 治疗中位时间 8 个月(7~15 个月)后出现肿瘤进展。不良事件包括:6 例(6%)患者出现下颌骨坏死。只有长期治疗者出现轻度周围神经病变(6/54,11%)、皮疹(5/54,9%)、低磷血症(2/54,4%)和不典型股骨骨折(2/54,4%)。已发表的关于使用 denosumab 的严重长期副作用包括下颌骨坏死和不典型的股骨骨折^[16-17,33-34],因此,对于不可手术的患者长期应用 denosumab 需要监测下颌骨坏死和避免股骨骨折。

(六) 应用 denosumab 治疗与 GCTB 恶变的关系

有很多研究报道了 GCTB 接受 denosumab 治疗后恶变的情况^[30-31]。Alaqaili 等^[37]总结了自应用 denosumab 治疗以来至 2018 年 12 月的所有英文文献报道的 GCTB 恶变情况,共 11 个相关案例,接受 denosumab 治疗的时间为 6~30 个月。其中 5 例,作者不认为 GCTB 恶变与 denosumab 治疗存在因果关系;作者将其余 6 例 GCTB 的恶变归因于与

denosumab 治疗相关。高级别骨肉瘤是最常见的恶变后组织学类型。所有 GCTB 恶变病例均发生在原发肿瘤部位,其中 4 例患者发生肺转移。

有意思的是,多项研究描述了 denosumab 治疗后的 GCTB 组织学形态与肉瘤的组织学非常相似,但并没有肉瘤具有的侵袭性表现^[32,38-39]。因此,denosumab 治疗 GCTB 的恶变风险增加特性仍然是一个非常具有争议、待研究的问题,需要进一步研究以更好地阐明 denosumab 在 GCTB 中的安全性。

综上所述,在 GCT 患者中使用 BPs 或 denosumab 进行全身治疗是有希望的,但整体仍缺乏高水平的证据和足够的随访支持其使用。对于 BPs,一般建议适应证是用于骶骨、脊柱和骨盆部位的 GCTB,包括局部治疗困难、术中出血风险高、复发率高等高危患者,同时也包括肢体部位,但发生病理性骨折或软骨下骨残留比较少、仍准备行刮除术的患者。由于缺乏足够证据的临床试验,其使用的时限、副作用等也仅限于个人经验,NCCN 指南并没有推荐该药物用于全身治疗。由于缺乏两种药物联合应用的证据,目前不建议联合应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Niu X, Zhang Q, Hao L, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012,94(5):461-467. DOI: 10.2106/JBJS.J.01922.
- [2] Montgomery C, Couch C, Emory CL, et al. Giant cell tumor of bone: review of current literature, evaluation, and treatment options[J]. *J Knee Surg*, 2019,32(4):331-336. DOI: 10.1055/s-0038-1675815.
- [3] Sanjay BK, Sim FH, Unni KK, et al. Giant-cell tumours of the spine[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1993,75(1):148-154.
- [4] Colucci S, Minielli V, Zamboni G, et al. Etidronate inhibits osteoclast adhesion to bone surfaces but does not interfere with their specific recognition of single bone protein[J]. *Ital J Miner Electrolyte Metab*, 1995,9:159-164.
- [5] Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan GA. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(5): 2277-2283. DOI: 10.1172/JCI118283.
- [6] Boonekamp PM, van der Wee-Pals LJ, van Wijk-van Lennep MM, et al. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix[J]. *Bone Miner*, 1986,1(1):27-39.
- [7] Fujimoto N, Nakagawa K, Seichi A, et al. A new bisphosphonate treatment option for giant cell tumors[J]. *Oncol Rep*, 2001,8(3):643-647. DOI: 10.3892/or.8.3.643.
- [8] Tse LF, Wong KC, Kumta SM, et al. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study[J]. *Bone*, 2008,42(1):68-73. DOI: 10.1016/j.bone.2007.08.038.
- [9] Kaiser PB, Compton JT, Caldwell JM, et al. Systemic therapy in patients with resectable and unresectable cases of giant cell tumor: a systematic review[J]. *J Cancer Ther*, 2014, (2014): 339-353. DOI: 10.4236/jct.2014.54041.
- [10] Shi M, Chen L, Wang Y, et al. Effect of bisphosphonates on local recurrence of giant cell tumor of bone: a meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 669-680. DOI: 10.2147/CMAR.S187316.
- [11] Greenberg DD, Lee FY. Bisphosphonate-loaded bone cement as a local adjuvant therapy for giant cell tumor of bone: a 1 to 12-year follow-up study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(3): 231-237. DOI: 10.1097/COC.0000000000000504.
- [12] López-Pousa A, Martín Broto J, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(6): 419-430. DOI: 10.1007 / s12094-014-1268-5.
- [13] Lau CP, Huang L, Wong KC, et al. Comparison of the anti-tumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone[J]. *Connect Tissue Res*, 2013, 54(6): 439-449. DOI: 10.3109 / 03008207.2013.848202.
- [14] Mak IW, Evaniew N, Popovic S, et al. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96 (15):e127. DOI: 10.2106/JBJS.M.01332.
- [15] Gül G, Sendur MA, Aksoy S, et al. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016,32(1):133-145. DOI: 10.1185/ 03007995.2015.1105795.
- [16] Dufresne A, Derbel O, Cassier P, et al. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy[J]. *Bonekey Rep*, 2012, 1: 149. DOI: 10.1038/bonekey.2012.149.
- [17] Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3):275-280. DOI: 10.1016/ S1470-2045(10)70010-3.
- [18] Ueda T, Morioka H, Nishida Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2015,26(10): 2149-2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
- [19] Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(9): 1173-1179. DOI: 10.3109 / 0284186X.2014.910313.
- [20] Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9): 2860-2868. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9.
- [21] Vaishya R, Agarwal AK, Vijay V. 'Salvage treatment' of aggressive giant cell tumor of bones with denosumab[J]. *Cureus*, 2015,7(7):e291. DOI: 10.7759/cureus.291.
- [22] Mattei TA, Ramos E, Rehman AA, et al. Sustained long-term complete regression of a giant cell tumor of the spine after treatment with denosumab[J]. *Spine J*, 2014, 14(7): e15-e21. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.02.019.
- [23] Kajiwaru D, Kamoda H, Yonemoto T, et al. Denosumab for treatment of a recurrent cervical giant-cell tumor[J]. *Asian Spine J*, 2016,10(3):553-557. DOI: 10.4184/asj.2016.10.3.553.
- [24] Agarwal A, Larsen BT, Buadu LD, et al. denosumab chemotherapy for recurrent giant-cell tumor of bone: a case report of neoadjuvant use enabling complete surgical resection [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2013,2013:496351. DOI: 10.1155/ 2013/496351.

- [25] Puri A, Gulia A, Hegde P, et al. Neoadjuvant denosumab: its role and results in operable cases of giant cell tumour of bone [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B(2): 170-177. DOI: 10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-0907.R2.
- [26] Dubory A, Missenard G, Domont J, et al. Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About nine cases[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(11): E654-E660. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001350.
- [27] Gaston CL, Puls F, Grimer RJ. The dilemma of denosumab: salvage of a femoral head giant cell tumour[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2014,5(11):783-786. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.09.018.
- [28] Demirsoy U, Karadogan M, Selek Ö, et al. Golden bullet-denosumab: early rapid response of metastatic giant cell tumor of the bone[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(2): 156-158. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000034.
- [29] Mateuk GR Jr, Patel DB, Schein AJ, et al. Giant cell tumor: rapid recurrence after cessation of long-term denosumab therapy[J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(7): 1027-1031. DOI: 10.1007/s00256-015-2117-5.
- [30] Aponte-Tinao LA, Piuze NS, Roitman P, et al. A high-grade sarcoma arising in a patient with recurrent benign giant cell tumor of the proximal tibia while receiving treatment with denosumab[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(9): 3050-3055. DOI: 10.1007/s11999-015-4249-2.
- [31] Broehm CJ, Garbrecht EL, Wood J, et al. Two cases of sarcoma arising in giant cell tumor of bone treated with denosumab[J]. *Case Rep Med*, 2015, 2015: 767198. DOI: 10.1155/2015/767198.
- [32] Santosh N, Mayerson JL, Iwenofu OH. Pseudosarcomatous spindle cell proliferation with osteoid matrix mimicking osteosarcoma: a distinct histologic phenotype in giant cell tumor of bone following denosumab therapy[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016, 24(3): e18-e19. DOI: 10.1097/PAL.0000000000000165.
- [33] Brodowicz T, Hemetsberger M, Windhager R. Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone[J]. *Future Oncol*, 2015,11(13):1881-1894. DOI: 10.2217/fon.15.94.
- [34] Traub F, Singh J, Dickson BC, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59: 1-12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
- [35] Errani C, Tsukamoto S, Leone G, et al. Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant-cell tumor of bone treated with curettage[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018,100(6):496-504. DOI: 10.2106/JBJS.17.00057.
- [36] Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long?[J]. *Eur J Cancer*, 2017,76:118-124. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.
- [37] Alaqaili SI, Abduljabbar AM, Altaho AJ, et al. Malignant sarcomatous transformation of benign giant cell tumor of bone after treatment with denosumab therapy: a literature review of reported cases[J]. *Cureus*, 2018, 10(12):e3792. DOI: 10.7759/cureus.3792.
- [38] Wojcik J, Rosenberg AE, Bredella MA, et al. Denosumab-treated giant cell tumor of bone exhibits morphologic overlap with malignant giant cell tumor of bone [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1): 72-80. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000506.
- [39] Wu CC, Hsieh PP. Denosumab-treated giant cell tumor of the bone mimicking low-grade central osteosarcoma[J]. *J Pathol Transl Med*, 2018, 52(2): 133-135. DOI: 10.4132/jptm.2016.12.21.

(收稿日期:2019-08-05)

(本文编辑:霍永丰)

·读者·作者·编者·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,中华医学杂志编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满2个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。