

儿童髓系肉瘤误诊为间叶源性肿瘤1例分析 并文献复习

路素英¹, 杨震², 李烨²

(1. 中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科, 广东 广州 510000; 2. 昆明市儿童医院肿瘤科, 云南 昆明 651000)

摘要 本文通过对1例儿童髓系肉瘤误诊为间叶源性肿瘤案例的临床表现、病理免疫组化、基因结果、治疗效果等整体治疗过程回顾, 分析误诊的原因、误诊后对患者生存及预后的影响, 为临床医师及病理医师提供治疗及诊断参考, 以期减少误诊病例发生, 让疾病能得到早期正确治疗, 同时总结髓系肉瘤的治疗新进展等。

关键词 髓系肉瘤; 间叶源性肿瘤; 文献复习

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 2095-9664(2024)04-0033-05

Misdiagnosis of childhood myeloid sarcoma as mesenchymal tumor: case analysis and literature review

LU Suying¹, YANG Zhen², LI Ye²

(1. Department of Pediatric oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510030, Guangdong, China;

2. Department of pediatrics, Kunming Children's Hospital, Kunming 650100, Yunnan, China)

Corresponding author: LI Ye, Email: liye@etyy.cn

髓系肉瘤(myeloid sarcoma, MS): 也称为绿色瘤和粒细胞肉瘤, 是由一种或多种髓系母细胞的髓外增殖破坏正常组织结构。髓系肉瘤常出现在已确诊的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中, 也可作为复发性AML的临床表现, 或者是骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤进展而重新出现^[1]。尽管世界卫生组织将MS分为一个独立的实体肿瘤, 但MS是AML亚型的临床表现, AML的总发病率为2.5%~9%^[2], 然而, 其中仅1%的病例是无骨髓受累情况下发病的, 称为孤立性MS^[3]。本病例将通过讲述罕见的孤立性MS的误诊及治疗过程, 以供临床及病理医师参考。

1 病例资料

患者女, 10岁, 于2023年2月发现左面部肿物, 大小约5 cm×4 cm, 质硬, 活动度差。在中山大学口腔医院行“左上颌骨肿物切取活检术”, 术后病理提示:(左上颌骨肿物)考虑间叶源性恶性肿瘤, 结合

影像学表现, 骨肉瘤可能性大。PET/CT: 左侧上颌骨-左侧筛骨-左侧下鼻甲-左侧上牙槽骨骨质破坏伴软组织肿块形成(5.8 cm×5 cm), 局部代谢活跃, 考虑恶性病变(骨来源?), 左侧耳前、双颈Ib-III区及右颈IV区多发淋巴结部分代谢较活跃, 转移待排。术后10天(2023.3.11)按骨肉瘤方案予: 顺铂100 mg/m²+多美素50 mg/m²方案化疗第1程, 化疗后肿瘤稍有缩小。后到中山大学肿瘤防治中心病理会诊: 免疫组化结果: MPO(-), TDT(-), CD30(-), CD38(-), CD99(-), CD34(-), INI-1(+), BCOR(-), NTrk(-), WT1(-), Cyclin D1(-)。EBERs(-), CD79a(-), CK(-), CD20(-), SATB2(-), MyoD1(-), SMA(-), MDM2(少量-), S-100(-), CD3(-), Langerin(-), Desmin(-), CDK4(-), Ki-67(50%+)。结合免疫组化结果, 未见明确特异性表达, 病变考虑间叶源性恶性肿瘤, 难以进一步明确分类。泛生子软组织肿瘤全基因测序提示: SMARCB1基因缺失、IGF1R基因扩增、JAK1基因扩增、KMT2A基因重排。

患儿病理表现为恶性肿瘤, 免疫组化难以进一步分类确诊, 结合临床表现、影像学结果, 其诊断疑

难,考虑肉瘤可能性大,同时基因测序结果提示,SMARCB1基因缺失、IGF1R基因扩增、JAK1基因扩增相关变异均与肉瘤相关,KMT2A基因重排在急性髓系白血病中被报道过,是否为本病的致病基因尚不明确。同时骨髓结果正常,未见白血病细胞。故第二程改为软组织肉瘤的方案化疗,予异环磷酰胺 1.5 g/m^2 d1-4,依托泊苷 100 mg/m^2 d1-4,卡铂 400 mg/m^2 d1化疗,化疗结束后面部肿瘤未见明显变化。复查MR:对比术前左下颌肿瘤较前缩小($3.6\text{ cm}\times 3.4\text{ cm}\times 3.4\text{ cm}$),疗效评价肿瘤部分缓解。第三程化疗予环磷酰胺 1.2 g/m^2 d1,吡柔比星 50 mg/m^2 d1,长春新碱 1.5 mg/m^2 d1。此时由于化疗效果不佳,病理诊断不确切,临床医生警觉到髓系肉瘤不能排除,予加用AML方案中常用的阿糖胞苷 0.5 g/m^2 d1-5化疗,同时再次复查骨髓,未见肿瘤浸润,化疗后肿瘤未见明显变化。第四程化疗同第2疗程方案,化疗结束2周,患儿肿瘤进展,出现发热、肿瘤增大,伴牙龈肿痛,查血白细胞 $57.71\times 10^9/\text{L}$,单核细胞数 $27.47\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞数 $21.81\times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 67 g/L ,血小板 $127\times 10^9/\text{L}$ 。予再次行骨髓穿刺检查,最终确诊为:AML。反向推断本病例初诊时病理应为髓系肉瘤,但疾病早期病理表现不典型,免疫组化无髓系肉瘤特异性表达,导致病理诊断偏差,同时基因报告中出现的SMARCB1基因缺失、IGF1R基因扩增、JAK1基因扩增均与肉瘤相关,无明确体现髓系肉瘤的基因指向,仅KMT2A基因重排在AML中被报少量道过^[4],其致病性未被重视是误诊原因之一。由于治疗强度不够及治疗方向不正确,治疗到第4程疾病进展,才最终确诊,经过积极治疗,病情控制不佳,总生存期6个月。

2 讨论

欧洲血液协会根据髓系肉瘤的髓外表现将其分类,I类。AML伴MS;II类。孤立性MS(外周血涂片和骨髓活检正常);III类。AML的髓外复发(包括骨髓移植后复发);IV类。骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的急变期/转化期。

美国德克萨斯大学癌症中心一项对约94 000名AML的患者研究,其中诊断为MS的病例有746名(占7.9%),肿瘤最常见的部位为软组织(31.3%)、皮肤(12.3%)和消化系统(10.3%)^[5]。我国一项对16例MS的研究^[6]表明:大部分II类、III类MS患者外周血正常且无幼稚细胞,无肝脾肿大,少数病例

可见浅表淋巴结肿大,这对于血液肿瘤疾病的诊断增加了难度,尤其对于孤立性MS。本例患儿在疾病早期属于II类:孤立性MS,在治疗过程中,临床医师结合基因结果调整治疗方案,在化疗效果不佳,医生结合自己的临床经验及基因报告出现的少见的KMT2A基因重排,考虑到髓系肉瘤可能,及时加用相应药物,但仍无法控制疾病进展,此时考验医师丰富的临床知识及对疾病诊断的敏锐度。

MS的诊断及鉴别诊断免疫表型是非常重要的,MPO具有高特异性及敏感性,是诊断MS最有效的标志物,但MPO随着髓细胞的分化逐渐成熟后,表达水平迅速下降。CD68是单核细胞的特异性标志物,敏感性低于MPO,在淋巴细胞不表达。溶菌酶、CD99、CD43、CD117、CD34及CD33阳性可为MS的诊断提供帮助^[2]。Pileri等^[7]发表的在成人MS患者中CD68/KP1(100%)是最常表达的标记物,其次是MPO(83.6%)、CD117(80.4%)、CD99(54.3%)、CD68/PG-M1(51%)、CD34(43.4%)。但是在儿童,国外文献报道^[8]MPO的阳性率可达85%~95.9%,而国内一单中心^[9]病例回归分析提示儿童MS患者的MPO阳性率84%,CD68阳性率68%。另一中心^[10]儿童MS的MPO阳性率66.7%、CD68阳性率66%,结果的差异与各中心病理医师的诊断水平及病例数有关。回顾本病例免疫组化:MPO(-),TDT(-),CD30(-),CD99(-),CD34(-),髓系肉瘤的相关免疫表型均未表达,与之相鉴别的淋巴瘤的相关标记CD20、CD79a和CD3也无表达,通过目前的免疫组化结果,无法诊断MS,也不考虑白血病、淋巴瘤,故给出相对宽泛的间叶源性恶性肿瘤的诊断。MS的病理诊断极具挑战性,曾经报道的误诊率约为75%^[11],尤其在无骨髓受累的情况下,诊断难度攀升,随着诊断方法的改进,误诊的情况有所改善,但仍有25%~47%的病例被误诊^[12-13]。常被误诊为恶性淋巴瘤、尤文肉瘤、低分化癌或其他血液系统肿瘤、局部感染等^[4,14],直到疾病进展至骨髓,出现外周血及骨髓异常,诊断才得到纠正,此时往往会延误治疗。

随着基因二代测序技术发展,某些基因位点的突变可以协助MS诊断,同时可指导分子靶向或免疫治疗。法国一项在14名接受检测的MS患者中^[15],发现有9名患者携带至少1个突变,包括DNMT3A, RUNX1, TP53, IDH2, NPM1, NRAS, KIT和TET2,其中一名患者在肿瘤组织和受累骨髓中都

检测到 BRAF V600E 突变,这在髓系恶性肿瘤中未见报道。韩国一项对 13 名 AML 伴 MS 患者的基因测序^[16],检测到的基因突变是 FLT3-ITD、NPM1、IDH2、KIT、NRAS 和 KRAS,其中 84.6% 患者携带受体酪氨酸激酶(RTK)-RAS 途径突变,而 NRAS 突变是最常见的(占 30%)。来自奥地利的^[11]一份对 18 例 MS 患者的基因检测研究,共检测到 39 个突变基因,其中每例患者携带至少 1 个突变基因,检测出现最多次的是 NPM1、NRAS 和 DNMT3A 突变。综合以上多项研究分析,MS 患者常出现的突变有 NPM1、FLT3-ITD、RTK-IMS(NRAS、KRAS、CBL、PTPN11)、DNMT3A、RUNX1、IDH2、KIT、TET2,其中 NPM1、NRAS、FLT3-ITD 最为常见。但多个中心的数据均未见本病例携带的 KMT2A 基因重排,而国内最新针对 266 例成人 AML 的研究中^[4],伴随基因突变的患者有 182 例,其中常见的基因突变类型为 WT1、CEBPA、DNMT3A、NPM1、TET2、NRAS,少见的基因突变有 KIT、BCR-ABL、TP53、ASXL1、KMT2A 等,其中 KMT2A 基因突变 5 例(占 2.7%)。本病例中出现的 KMT2A 致病基因在 AML 中被发现,同时也是 Wiedemann-Steiner 综合征^[17]的致病基因。

MS 患者的预后很差,中位生存时间为 2.5~22 个月^[18],由于 MS 罕见且缺乏随机对照研究,因此对该病的治疗尚无共识。孤立性 MS 预后相对较好,大多数 MS 患者,如果不进行治疗,最终将在 5~12 个月的时间发展为 AML^[3],故采用 AML 的化疗方案诱导缓解治疗已成为首选治疗方法。本例患儿系孤立性 MS,未按 AML 方案治疗,发病后 3 个月进展为 AML 伴 MS,故误诊后的不规范治疗,缩短了患儿的无进展生存期,但最终的结局与误诊有无直接关系尚无法界定。一项对 71 名 MS 患者的大型回顾性分析显示^[19],放疗和化疗联合治疗对比单纯化疗对于 MS 没有明显的获益。对于化疗反应不佳的孤立性髓系肉瘤^[20],可尝试放射治疗,尤其在重要器官功能受损时(例如脊髓压迫、上腔静脉阻塞等),可使用姑息剂量的放疗以快速缓解症状。Chevallier 等^[21]报告的欧洲血液和骨髓移植学会登记处 99 例 MS 病例,分为孤立性 MS($n=30$)和 AML 伴 MS($n=69$)两组患者,进行同种异体干细胞移植(stem cell transplantation, SCT)后,两组 5 年生存率分别为 48% 和 36%,无统计学意义。一份回顾性报告评估了 503 名患有 AML 的患者^[22],其中 44 例(8.7%)伴 MS,均接受了同种异体 SCT,

有 MS 的 AML 患者与无 MS 的 AML 患者的 5 年总生存率无统计学意义(分别为 47% 和 44%, P 为 0.621)。孤立性 MS 造血干细胞移植治疗无充分研究,一项研究显示^[7],孤立性 MS 的患者在首次缓解时接受同种异体 SCT,随访至 48 个月的生存率 76%,而未接受 SCT 的 MS 患者生存率 0%,故同种异体 SCT 是治疗患者孤立性髓系肉瘤的一种潜在的有效方法。

近年来,随着精准治疗的推进,多个突变位点的靶向治疗不断出现。多项研究发现^[23-25],伴有 FLT3-ITD 基因突变、FIP1L1-PDGFR α 重排的复发 AML 患者,在口服酪氨酸激酶抑制剂:吉列替尼或者伊马替尼治疗后,均出现不同程度的缓解,部分达到完全缓解。Schwaab 等^[26]报道对于伴 PCM1-JAK2 或 BCR-JAK2 融合基因的髓系肿瘤,应用 JAK2 抑制剂卢可替尼(ruxolitinib)可达到短期完全缓解,因此,对有 JAK2 融合的骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤伴 MS 的患者,可以尝试应用卢可替尼治疗,为后续治疗及移植创造条件。国内有研究^[27]用 BCL-2 抑制剂(维奈克拉)联合去甲基化药物(阿扎胞苷)治疗复发难治的伴 AML 的 MS 成人患者,取得完全缓解,但由于高肿瘤负荷,出现肿瘤溶解综合征。其他可尝试的靶向药还包括法尼基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等^[28-29]。但目前这些靶向治疗患者均为个案,需要扩大样本量来观察其疗效及安全性。

国外对白血病表面抗原的免疫治疗研究,在 AML 治疗中有获益,并尝试用于复发难治 MS 的治疗。Piccaluga 等^[30]在 5 例难治复发性 CD33 阳性伴 AML 的 MS 患者中,应用吉妥珠单抗/奥唑霉素(gemtuzumab/ozogamicin, GO)单药治疗,其中完全缓解 2 例(40%),另外 2 例髓外病灶完全清除,骨髓未完全缓解,1 例治疗无效,治疗有效性达 80%。Ando 等^[31]报道了一例 AML 患者在同种异体 SCT 后 120 天,髓外复发后单独使用吉妥珠单抗/奥唑霉素治疗,达到了骨髓血液完全缓解且髓外病灶消失持续 10 个月以上。AML 有尝试 CAR-T 细胞治疗^[32-33],但目前还无用于 MS 的报道。尽管目前治疗方式较多^[31,34],但总体治疗效果不理想,仍需探索更有效的治疗方式。细胞遗传学和分子检测,虽在 MS 中的意义尚未完全确定,但这些检测对于辅助诊断、指导治疗、判断预后具有重要价值,期待攻克更多的生物治疗方法。

参考文献

- [1] Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review[J]. *Am J Blood Res*, 2013, 3(4):265-270.
- [2] Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(14):3785-3793.
- [3] Goyal G, Bartley AC, Patnaik MM, et al. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(8):e592.
- [4] 李永丽, 邓娇文, 邢宏运. 266例急性髓系白血病患者染色体核型、基因突变及治疗观察[J]. *山东医药*, 2023, 63(12):56-58.
- [5] Shahin OA, Ravandi F. Myeloid sarcoma [J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(2):88-94.
- [6] 徐甜甜. 16例儿童髓系肉瘤临床分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [7] Pileri SA, Ascani S, Cox MC, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients[J]. *Leukemia*, 2007, 21(2):340-350.
- [8] Eljamal SM, Salama A, Marcellino BK, et al. Myeloid Sarcoma of the Testis in Children: Clinicopathologic and Immunohistochemical Characteristics With KMT2A (MLL) Gene Rearrangement Correlation [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020, 28(7):501-507.
- [9] 陈其军, 成殷, 周春菊, 等. 儿童髓系肉瘤 25例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(2):182-186.
- [10] Seifert RP, Bulkeley W, Zhang L, et al. A practical approach to diagnose soft tissue myeloid sarcoma preceding or coinciding with acute myeloid leukemia [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18(4):253-260.
- [11] Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients [J]. *Cancer*, 1986, 58(12):2697-2709.
- [12] Antic D, Elezovic I, Milic N, et al. Is there a “gold” standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? [J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(1):72-77.
- [13] Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature [J]. *Cancer*, 2002, 94(6):1739-1746.
- [14] Wilson CS, Medeiros LJ. Extramedullary Manifestations of Myeloid Neoplasms [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(2):219-239.
- [15] Pastoret C, Houot R, Llamas-gutierrez F, et al. Detection of clonal heterogeneity and targetable mutations in myeloid sarcoma by high-throughput sequencing [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(4):1008-1012.
- [16] Choi M, Jeon YK, Sun CH, et al. RTK-RAS pathway mutation is enriched in myeloid sarcoma [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(5):43.
- [17] 艾奇, 陈云, 陈森. KMT2A 基因变异所致 Wiedemann-Steiner 综合征患儿 1 例的临床特征及遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(2):222-225.
- [18] Lama S, Lui SU, Xiao Y, et al. Sacral myeloid sarcoma involving multiple metastases to the brain: A case report [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4):1429-1432.
- [19] Quintas-cardama A, Fraga M, Antunez J, et al. Primary extramedullary myeloid tumor of the breast: a case report and review of the literature [J]. *Ann Hematol*, 2003, 82(7):431-434.
- [20] Bakst RL, Dabaja BS, Specht LK, et al. Use of Radiation in Extramedullary Leukemia/Chloroma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(2):314-319.
- [21] Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1391-1394.
- [22] Shimizu H, Saitoh T, Tanaka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12):2469-2473.
- [23] 盘婉盈, 李可昕, 黄宇贤. 吉列替尼治疗 FLT3 突变急性髓系白血病研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(11):807-810.
- [24] Chen D, Bachanova V, Ketterling RP, et al. A case of nonleukemic myeloid sarcoma with FIP1L1-PDGFR α rearrangement: an unusual presentation of a rare disease [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(1):147-151.
- [25] Srinivas U, Barwad A, Pubbaraju SV. Complete response of monoblastic myeloid sarcoma with FIP1L1-PDGFR α rearrangement to imatinib monotherapy [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5):583.
- [26] Schwaab J, Knut M, Haferlach C, et al. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(2):233-238.

- [27] 郑雅龄,张惠敏,韩帅,等. 阿扎胞苷联合维奈克拉治疗髓系肉瘤继发急性髓系白血病1例[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(10):538-539.
- [28] Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(5):263-267.
- [29] Magdy M, Abdelkarim N, Eldessouki I, et al. Myeloid Sarcoma[J]. Oncol Res Treat, 2019, 42(4):224-229.
- [30] Piccaluga PP, Martinelli G, Rondoni M, et al. Gemtuzumab ozogamicin for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and myeloid sarcomas [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(9):1791-1795.
- [31] Ando T, Mitani N, Matsunaga K, et al. Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic stem - cell transplantation [J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 220(2):121-126.
- [32] Fan M, Li M, Gao L, et al. Chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy in acute myeloid leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):151.
- [33] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor - modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1509-1518.
- [34] 高彬彬,楼晓,陈虎. 髓系肉瘤的诊断与治疗[J]. 中华内科杂志,2018,57(5):370-373.

(收稿日期:2023-08-04)

(本文编辑:欧阳菁)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照2001年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的形式,或者 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$ 或 $1\text{cmH}_2\text{O}=0.098\text{kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d 、 h 、 min 、 s ,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A ,“ A ”为斜体字。

关于论文的关键词选取

为了便于读者从浩瀚如海的书刊中寻找文献,特别是适应计算机自动检索的需要,现代科技期刊均应在学术论文的摘要之后、正文之前给出3~5个关键词。关键词的标引应按GB/T 3860-2009《文献主题标引规则》的规定,在审读文题、前言、结论的基础上,选定能反映论文特征内容、通用性比较强的关键词,首先要选取列入《汉语主题词表》、《MeSH》等词表中的规范性词,医学论文的关键词尽量从美国国立医学图书馆的MeSH数据库中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。对于那些反映新技术、新学科而尚未被主题词表录入的新产生的名词术语(自由词),亦可用非规范性的自由词标出,建议排在最后。要强调的是:一定不要为了强调反映主题的全面性,把关键词写成是一句内容“全面”的短语。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用分号(;)隔开。