

直肠癌骶前复发的影像学诊断

王屹 杨硕

北京大学人民医院放射科 100044

通信作者:王屹, Email:wangyi@pkuph.edu.cn



扫码阅读电子版



王屹

【摘要】 影像检查在直肠癌骶前复发的诊断、术前治疗、手术策略和随访中发挥着关键作用。直肠癌骶前复发影像诊断的关键问题在于:骶骨及骶前区域肿瘤复发与术后及治疗后非肿瘤性病的鉴别。对于直肠癌复发患者,指南推荐CT作为密切随访影像检查方法。与之相比,MRI是诊断直肠癌复发

包括骶前复发时更为准确的方法,诊断敏感性、特异性均高于CT检查。当CT或MRI存在诊断疑问时,正电子发射断层显像(PET)-CT可协助明确诊断且具备高敏感性和高特异性,但需要重视假阴性和假阳性。随访中通过影像动态观察骶前病变的变化是确定诊断的重要方法。除了影像学随访,还必须结合直肠癌原发灶治疗前肿瘤和淋巴结分期、高复发风险因素、治疗方法、手术术式、手术标本质量及术后病理分期等因素,才能更准确地诊断直肠癌骶前复发。

【关键词】 直肠肿瘤; 骶前复发; 计算机断层扫描; 磁共振成像; 正电子发射断层显像术

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00107

Imaging modalities in the assessment of presacral recurrent rectal cancer

Wang Yi, Yang Shuo

Department of Radiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Wang Yi, Email:wangyi@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Imaging plays a key role in the diagnosis and decision-making process including pre-treatment planning, surgical strategy, and follow-up. The critical point in diagnosis of presacral recurrent rectal cancer by imaging modalities is to distinguish the recurrent tumor from nonmalignant tissues induced by operation or radiotherapy. The practice guideline recommends CT as surveillance imaging modality for recurrent rectal cancer. MRI shows higher accuracy, sensitivity, and

specificity in diagnosis of presacral recurrent rectal cancer compared with CT. If CT or MRI can not make final diagnosis in challenging cases, 18 - fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG PET) is recommended to aid diagnosis with high sensitivity and specificity, though false-positivity and negativity should be considered. If new or enlarging soft tissue are shown in the follow-up examination, tumor recurrence should be suspected. In addition, tumor-related high risk factors, treatment protocol, surgery, quality of specimen and pathological stages should also be considered when presacral recurrent rectal cancer is to be diagnosed.

【Key words】 Rectal neoplasms; Presacral recurrence; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Positron-emission tomography

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00107

直肠癌局部复发,尤其是直肠癌骶前复发是需要重视的临床问题。随着全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及新辅助放化疗的广泛应用,直肠癌局部复发率虽然显著下降,但仍可达5%~10%^[1];其中,直肠癌骶前复发的5年发生率为2.8%~5.1%^[2], 占有局部复发的11.1%~67.0%^[3]。完全切除复发肿瘤是改善直肠癌骶前复发患者生活质量和提高总生存期(overall survival, OS)的关键性因素。然而,直肠癌局部复发后预行根治性切除,很可能造成盆腔和盆壁正常解剖结构的破坏,因此手术风险较高。通过影像学手段准确地诊断直肠癌骶前复发,并判断复发肿瘤对于盆腔内脏器和盆壁的侵袭程度,对于精准地确定手术方案以完全切除复发肿瘤是极为重要的^[4-8]。本文将重点阐述直肠癌骶前复发肿瘤影像特征、随访过程中影像特征的动态变化、以及与骶前复发相关的风险因素,为临床制定更精准的治疗策略提供参考。

一、直肠癌局部复发的分类

目前直肠癌的局部复发并没有统一分类和定

义方法。Leeds 团队将直肠癌局部复发分为中央型(病变局限于盆腔内器官或结缔组织,未累及骨性盆腔)、侧壁型(病变累及盆腔侧壁结构,包括坐骨大孔、穿过此处支配梨状肌和臀肌的坐骨神经)、骶侧型(病变位于骶前间隙,与骶骨粘连或侵犯骶骨)和混合型(骶侧型和侧壁型混合)^[9]。纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)则根据解剖部位,将直肠癌局部复发分为吻合口复发、前方脏器复发、后方骶尾骨及(或)骶前筋膜复发和侧壁骨质及结构复发 4 种类型^[10]。其他学者,如 Yamada 等^[11]将局部复发分为局限性复发、骶骨及骶前复发和盆腔两侧复发;Kusters 等^[2]将局部复发分为 5 个亚组:骶前复发、吻合口前方复发、吻合口复发、盆腔侧方复发和会阴区域复发。分类的细节方法尽管不尽相同,但骶前复发均是结直肠癌局部复发中的一个重要类型。根据解剖区域进行划分,有利于准确的定性、定位和全面评价骶前复发与盆腔其他区域复发,可为制定最佳手术或其他治疗方案提供有效依据。

二、直肠癌骶前方法诊断的准确性分析

直肠癌骶前复发影像诊断的关键问题在于:骶骨及骶前区域复发肿瘤与治疗后的炎症反应、纤维、厚壁包裹性积液、吻合口漏等非肿瘤性病的鉴别。CT 或 MRI 示直肠癌复发肿瘤的大体形态特征为:不规则或分叶状,强化不均匀,随访过程逐渐增大,且具备侵袭性。

1. CT 检查:CT 诊断直肠癌局部复发的敏感性为 76%~95%,特异性为 50%~100%^[12],阳性预测值 69%,阴性预测值 67%^[4]。研究结果存在诊断特异性差异大,阳性预测值以及阴性预测值较低的问题。究其原因,恶性肿瘤复发、良性纤维瘢痕、炎症反应都可表现为软组织增厚和强化,相似的 CT 影像特征是造成鉴别诊断困难的原因^[13]。

2. MRI 检查:MRI 联合 T2 加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)与扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)更有利于肿瘤复发的诊断^[3]。MRI 诊断直肠癌局部复发的敏感性(80%~91%)和特异性(86%~100%)较 CT 均有提高^[4]。原因在于,术后未成熟纤维组织、肉芽组织、放射后炎症反应^[12],其影像表现与复发肿瘤相似,为持续 T2WI 高信号^[13-14];而仅有肿瘤组织于 DWI 中显示为高信号,两者联合提高诊断特异性。年轻阅片者也不再因经验缺乏而误诊。鉴于肿瘤组织多数存在明显不均匀强化,

因此 T2WI、DWI 和增强扫描三者联合将使诊断特异性进一步提高,可达 92%~96%^[15]。

MRI 诊断假阴性原因主要包括:术后或放化疗后纤维组织中包含微小的肿瘤病灶以及直肠黏液腺癌复发^[16]。对于前者, Lambregts 等^[17]指出, DWI 对体积小的直肠癌复发灶诊断具有优势,但主要针对吻合口复发,其诊断纤维组织中微小病灶地位还需进一步研究。对于后者,由于肿瘤富含黏液, DWI 也可能表现为假阴性,与吻合口周围包裹性积液等良性病变相似^[15]。增强扫描有助于发现直肠黏液腺癌复发,边缘早期强化,也会出现病变中央强化;随访过程中黏液的聚集增多,病变体积增加也可协助诊断^[3]。

当直肠癌复发侵犯骶骨时,CT 显示为骶骨溶骨性破坏;MRI 特别是脂肪抑制像和 DWI 中显示为异常高信号并可见明显强化。与 CT 相比, MRI 软组织分辨率高,能够敏感和特异地发现肿瘤对于软组织、脂肪和骨性结构的侵犯,其诊断直肠癌复发且侵犯骶骨的敏感性和特异性分别为 90%~100%, 97%~100%^[16]。Brown 等^[18]研究 61 例直肠癌复发患者,与病理结果比较, MRI 对侵犯 S2 及 S2 以上骶骨的敏感性、特异性均为 100%,但是侵犯 S3 以下骶骨的敏感性及特异性稍低,分别为 83% 及 96%。

3. 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(¹⁸fluorodeoxyglucose positron - emission tomography, ¹⁸FDG PET)-CT 检查:当 CT 或 MRI 诊断骶前复发存在疑问时, PET-CT 通过代谢差异而产生的 FDG 摄取率不同来协助诊断肿瘤复发^[19]。PET-CT 诊断直肠癌骶前复发敏感性和特异性可高达 100% 和 96%^[20]。但是, PET-CT 诊断假阴性和假阳性需要加以重视,如黏液腺癌因肿瘤细胞密度低、放化疗后肿瘤组织代谢抑制等导致假阴性;脓毒症、吻合口漏、术后炎症反应、放射治疗、生理性 FDG 摄取等导致假阳性^[19]。尽管 PET-MRI 距临床普及应用还有相当的距离,但结合肿瘤形态、肿瘤组织对于水分运动速度的限制、肿瘤代谢以及增强等各种角度诊断肿瘤复发是发展方向。初步研究显示, PET-MRI 诊断直肠癌复发的敏感性为 94%,特异性为 94%,阳性预测值 97%,阴性预测值为 90%^[19]。

三、直肠癌骶前复发影像随访策略

恶性肿瘤治疗后影像学随访是诊疗过程中的关键环节。随访过程中,非肿瘤病变通常会保持稳定或逐渐缩小乃至消失,而复发肿瘤则会出现体积

逐渐增大,密度或信号更加不均匀,且侵袭周围组织结构。因此,对于CT、MRI甚至PET影像征象不典型而不能确诊的患者,采用动态随访是重要且必要的方法。如果在随访过程中观察到新发且随时间延长而增大的肿物,应更倾向于诊断为肿瘤复发。因此,强调规范的随访以便准确对比进而诊断,即随访时间频率规范性、检查方法一致性以及影像存储格式(DICOM格式)的专业性。

关于随访时间频率问题,根据国内外结直肠癌诊断治疗临床实践指南,包括中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)推荐,对于病理分期为Ⅱ~Ⅳ期直肠癌患者,需在根治性治疗后5年内,每6~12个月进行CT影像检查^[8,21-22]。对于行局部切除患者,NCCN指南推荐密切随访,即术后2年内每3~6个月行MRI和(或)直肠内镜超声检查,随后3年内每6个月行上述检查^[21,23]。然而,Wille-Jørgensen等^[24]针对Ⅱ及Ⅲ期结直肠癌患者的随机对照研究结果发现,于术后6、12、18、24、36个月随访的患者,与仅完成12和36个月两次随访的患者相比,5年OS和5年疾病相关生存期的差异未见统计学意义。Jeffery等^[25]系统性回顾分析了16个研究12 000多例非转移性结直肠癌患者,其结果同样显示,密切随访并不能使患者OS获益。既然密切随访不能使患者OS获益,那么随访频率是否需要调整,值得进一步研究。但是,Mollica等^[26]的基于SEER-CAHPS数据库的研究显示,结直肠癌术后患者CT随访率为10.3%。因此,患者随访依从性过低对于研究结果的影响是需要考虑的问题。

目前随访策略大多以病理TNM分期为标准,而癌胚抗原、壁外血管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)、环周切缘(circumferential resection margin, CRM)、肿瘤退缩分级、KRAS及BRAF等基因突变、微卫星状态等与个体化治疗相关的因素尚未被考虑到策略制定中^[27]。因此,如何制定合理的随访策略,提高依从性,降低有害暴露,合理配置医疗资源,并最终令患者生存和生活质量获益是需要积极思考的问题。

关于随访影像检查方法问题,当怀疑局部复发时,CSCO推荐CT增强扫描为首选影像检查方法,且需要在随访过程中尽量保持检查方法的一致性以便

对比^[8]。如临床怀疑骶前复发但CT影像不能确诊时,MRI或PET均可推荐为诊断直肠癌骶前复发的影像方法。尽管国内外指南推荐PET-CT可用于诊断全身转移性病变,但是,近期的随机对照试验和Meta分析结果显示,经PET-CT检查后患者总生存期及无病生存期未见明显提高^[28-29]。而且鉴于费用、临床可及性以及随访需求等,仅于常规手段不能确定盆腔或盆腔外转移瘤诊断时,PET-CT可作为备选诊断方法之一。

四、直肠癌骶前复发影像诊断辅助参考因素

如期望准确诊断直肠癌骶前复发,除影像学随访外,还必须结合直肠癌原发灶治疗前肿瘤和淋巴结分期、高复发风险因素、治疗方法、手术术式、手术标本质量及术后病理分期等因素,才能更接近正确诊断。

相关研究提示,预测直肠癌局部复发的独立危险因素包括:高分辨率MRI示肿瘤侵出固有肌层外>5 mm、肿瘤位于直肠下1/3、肠管前1/4象限、EMVI阳性、CRM阳性以及侧方淋巴结转移^[22,30]。对于高风险直肠癌患者,行新辅助治疗可有效降低局部复发率。但是,新辅助放化疗后,影像所示EMVI阳性、CRM阳性以及侧方淋巴结肿大都是术后局部复发的高风险因素^[22]。对于低位直肠癌,如果术前未能精确定安全手术切面,将增加病理CRM阳性率及局部复发率^[31]。与之相似的是,各种因素导致TME手术质量下降,是导致直肠癌局部复发的重要原因^[32]。另外,随着新辅助治疗的广泛应用和局部切除术的增多,不仅是吻合口,直肠系膜内潜在转移性淋巴结也是导致肿瘤复发的重要因素^[23]。

五、小结

综上,需结合多种影像方法才能较为准确地诊断直肠癌骶前复发。鉴于动态观察对于诊断直肠癌局部复发的重要性,规律且规范的影像随访是非常必要的。随着治疗策略的不断精准化和个体化,需结合复发率、复发相关风险因素和患者依从性等诸多因素制定影像随访策略。尽管国内外指南并没有关于随访影像方法的一致性推荐,CT通常被推荐为首选方法,MRI被推荐为协助诊断及准确定位影像方法,PET被推荐为协助诊断和全身其他区域转移灶诊断方法。为了有效提高直肠癌复发诊断准确率,需要结合术前及术后影像特征、新辅助治疗方案、手术方式、病理结果以及基因特征等众多

因素进行综合判断。目前单独针对直肠癌骶前复发的研究相对较少,还需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ludmir EB, Palta M, Willett CG, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option[J]. *Cancer*, 2017, 123(9):1497-1506. DOI:10.1002/cncr.30600.
- [2] Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(5):470-476. DOI:10.1016/j.ejso.2009.11.011.
- [3] Sinaei M, Swallow C, Milot L, et al. Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MR imaging [J]. *Radiographics*, 2013, 33(5):E171-E187. DOI:10.1148/rg.335115170.
- [4] Ganeshan D, Nougaret S, Korngold E, et al. Locally recurrent rectal cancer: what the radiologist should know [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(11):3709-3725. DOI:10.1007/s00261-019-02003-5.
- [5] Georgiou PA, Tekkis PP, Brown G. Pelvic colorectal recurrence: crucial role of radiologists in oncologic and surgical treatment options[J]. *Cancer Imaging*, 2011, 11(1A):S103-S111. DOI:10.1102/1470-7330.2011.9025.
- [6] Kusters M, Dresen RC, Martijn H, et al. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5):1444-1449. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.01.015.
- [7] Warrier SK, Heriot AG, Lynch AC. Surgery for locally recurrent rectal cancer: tips, tricks, and pitfalls[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2016, 29(2):114-122. DOI:10.1055/s-0036-1580723.
- [8] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer working group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1):117-134. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.07.
- [9] Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(11):S269-S269. DOI:10.1007/s10350-004-0909-0.
- [10] Moore HG, Shoup M, Riedel E, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability[J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(10):1599-1606. DOI:10.1007/s10350-004-0677-x.
- [11] Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(7):988-993. DOI:10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x.
- [12] Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(8):2044-2054. DOI:10.1007/s00330-007-0613-2.
- [13] Tan PL, Chan CL, Moore NR. Radiological appearances in the pelvis following rectal cancer surgery [J]. *Clin Radiol*, 2005, 60(8):846-855. DOI:10.1016/j.crad.2005.02.007.
- [14] Nural MS, Danaci M, Soyucok A, et al. Efficiency of apparent diffusion coefficients in differentiation of colorectal tumor recurrences and posttherapeutic soft-tissue changes [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(10):1702-1709. DOI:10.1016/j.ejrad.2013.05.025.
- [15] Molinelli V, Angeretti MG, Duka E, et al. Role of MRI and added value of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI for the diagnosis of local recurrence from rectal cancer [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(11):2903-2912. DOI:10.1007/s00261-018-1518-z.
- [16] Dresen RC, Kusters M, Daniels-Goszen AW, et al. Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: prediction with preoperative MR imaging [J]. *Radiology*, 2010, 256(1):143-150. DOI:10.1148/radiol.10090725.
- [17] Lambregts DM, Cappendijk VC, Maas M, et al. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(6):1250-1258. DOI:10.1007/s00330-010-2052-8.
- [18] Brown WE, Koh CE, Badgery-Parker T, et al. Validation of MRI and surgical decision making to predict a complete resection in pelvic exenteration for recurrent rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(2):144-151. DOI:10.1097/DCR.0000000000000766.
- [19] Plodeck V, Rahbari NN, Weitz J, et al. FDG - PET / MRI in patients with pelvic recurrence of rectal cancer: first clinical experiences[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(1):422-428. DOI:10.1007/s00330-018-5589-6.
- [20] Even - Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET / CT after abdominoperineal or anterior resection[J]. *Radiology*, 2004, 232(3):815-822. DOI:10.1148/radiol.2323031065.
- [21] Benson AB, Venook AP, Al - Hawary MM, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7):852-871. DOI:10.6004/jncn.2018.0060.
- [22] Glynne - Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4):iv263. DOI:10.1093/annonc/mdy161.
- [23] Kwakye G, Curran T, Uegami S, et al. Locally excised T1 rectal cancers: need for specialized surveillance protocols [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(9):1055-1062. DOI:10.1097/DCR.0000000000001439.
- [24] Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow - up testing on overall and colorectal cancer - specific mortality in patients with stage II or III colorectal

- cancer; the COLOFOL randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 319(20):2095-2103. DOI:10.1001/jama.2018.5623.
- [25] Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow - up strategies for patients treated for non - metastatic colorectal cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 9: CD002200. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub4.
- [26] Mollica MA, Enewold LR, Lines LM, et al. Examining colorectal cancer survivors' surveillance patterns and experiences of care: a SEER - CAHPS study [J]. Cancer Causes Control, 2017, 28(10):1133-1141. DOI:10.1007/s10552-017-0947-2.
- [27] Fichera A. Less is more in colorectal cancer posttreatment surveillance[J]. JAMA Surg, 2018, 153(10):877. DOI:10.1001/jamasurg.2018.2066.
- [28] Daza JF, Solis NM, Parpia S, et al. A meta-analysis exploring the role of PET and PET - CT in the management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(8):1341-1348. DOI:10.1016/j.ejso.2019.03.025.
- [29] Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(18):1863-1869. DOI:10.1001/jama.2014.3740.
- [30] Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging - detected extramural vascular invasion in rectal cancer[J]. Br J Surg, 2008, 95(2):229-236. DOI:10.1002/bjs.5917.
- [31] Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study[J]. Ann Surg, 2016, 263(4):751-760. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001193.
- [32] Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC - CTG CO16 randomised clinical trial [J]. Lancet, 2009, 373(9666):821-828. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60485-2.

(收稿日期:2020-03-02)

(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

王屹,杨硕. 直肠癌术前复发的影像学诊断[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(5):456-460. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200302-00107.

·读者·作者·编者·

本刊对文稿中作者姓名及其单位的撰写要求

在文题下按序排列作者姓名,两个单位以上的作者姓名,需在姓名后用上角码编号。排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在编排过程中不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明。作者单位名称(写出所在科室)及邮政编码注于作者姓名下方,作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。通信作者及其电子邮箱和电话号码注于作者单位之下方。

作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条须同时具备,仅参与获得资金不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名同意在该刊发表的函件;集体署名的文章于题名下列署名单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者。通信作者原则上只列1位,由投稿者确定,同一单位的作者原则上不能作为共同第一作者和共同通信作者。如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。

当存在共同第一作者时,应在文后、参考文献前列出每位作者对本文的贡献,即贡献声明。