

文章编号 1006-8147(2019)03-0256-04

论著

## 肠内营养支持在放化疗食管癌患者中的应用

张仲汇<sup>1</sup>, 王勇强<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津医科大学—中心临床学院 ICU, 天津 300192)

**摘要** 目的:探讨肠内营养能否影响同步放化疗的食管癌患者的营养状况、放化疗反应及疗效。方法:系统收集2015年1月—2018年1月在天津市天津医院进行的所有食管癌患者的资料,根据纳入和排除标准,将纳入患者随机分为两组:营养组(肠内营养+放化疗)和对照组(单纯放化疗),对照组化疗方案为顺铂(DDP),剂量为75 mg/m<sup>2</sup>,静滴,d1;氟尿嘧啶(5-FU)剂量为750 mg/m<sup>2</sup>,连续静滴d1~4,28 d为1周期及同步放疗。营养组在化疗联合放疗的基础上根据患者的不同情况给予10~25 kcal/(kg.d)的肠内营养,在给予营养过程中根据患者进食情况、体质量变化和营养状况对营养方案相应调整。最终观察营养指标、疗效及放化疗毒副反应。结果:营养组和对照组在治疗前的一般情况、营养指标(如体质量变化、血红蛋白、血清白蛋白等)、PG-SGA评分无统计学意义,两组在治疗后,营养组(2.44±0.31)kg体质量丢失明显少于对照组(5.30±0.32)kg,营养组血红蛋白(12.91±5.20)g/L及血清白蛋白(4.14±1.91)g/L丢失明显少于对照组[(21.33±8.06)g/L,(9.36±2.03)g/L],但淋巴细胞总计数两组间无统计学意义。营养组客观缓解率为83.3%,对照组客观缓解率为77.8%。营养组与对照组相比客观缓解率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。营养组比对照组骨髓抑制明显改善(31.1% vs. 45.7%,  $P<0.05$ )。放射性食管炎和急性放射性肺炎发生率两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:肠内营养通过提高患者的营养状态,降低同步放化疗的食管癌患者的体质量丢失,提高患者对放化疗的治疗耐受。

**关键词** 肠内营养;同步放化疗;食管癌

中图分类号 R735.1

文献标志码 A

## Application of enteral nutrition in patients with esophageal cancer after radiotherapy and chemotherapy

ZHAN Zhong-hui<sup>1</sup>, WANG Yong-qiang<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. ICU, The First Central Clinical College of Medical University of Tianjin, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the effect of enteral nutrition (EN) on the efficacy, nutritional status and radiochemical side effects in patients with esophageal cancer after concurrent radiotherapy and chemotherapy. **Methods:** Data of all esophageal cancer patients in Tianjin Hospital from January 2015 to January 2018 were collected systematically. According to exclusion and inclusion criteria, patients were randomly divided into two groups: nutrition group (enteral nutrition + radiotherapy and chemotherapy) and control group (simple radiotherapy and chemotherapy). In the control group, the dosage of DDP was 75 mg/m<sup>2</sup>, intravenous drip, d1, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>, continuous intravenous drip was d1~4, and cycle and synchronous radiotherapy was 28 days. Nutrition group was given 10~25 kcal/(kg.d) enteral nutrition on the basis of chemotherapy combined with radiotherapy. Finally, the nutritional indicators, efficacy and toxicity of radiotherapy and chemotherapy were observed. **Results:** There were no significant differences in general condition, nutritional index (such as body weight change, hemoglobin, serum albumin, etc.) and PG-SGA score between nutrition group and control group before treatment. After treatment, the loss of body weight (2.44±0.31) kg in nutrition group was significantly lower than that in control group (5.30±0.32) kg, the loss of hemoglobin (12.91±5.20) g/L and albumin (4.14±1.91) g/L in nutrition group was significantly less than that in control group (21.33±8.06 g/L; 9.36±2.03 g/L), but the total lymphocyte count was not statistically significant. The objective remission rate was 83.3% in the nutrition group and 77.8% in the control group. There was no significant difference in the objective remission rate between the nutrition group and the control group ( $P>0.05$ ). The blood toxicity of the nutrition group was significantly improved compared with that of the control group (31.1% vs. 45.7%,  $P<0.05$ ). There was no significant difference in incidence of radiation esophagitis and acute radiation pneumonitis between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Enteral nutrition improves patients' nutritional status and reduces weight loss of esophageal patients undergoing concurrent radiotherapy and chemotherapy, and may also enhance their tolerance to radiotherapy and chemotherapy.

**Key words** radiochemotherapy; esophageal carcinoma; enteral nutrition

食管癌在世界范围内是第8种最常见的癌症,吞咽困难和体质量减轻是常见症状,食管癌已被证

明是最难治愈的恶性肿瘤之一,尽管在手术技术上有所改进,降低了围手术期死亡率,并引入了多模式疗法<sup>[1]</sup>,但仅有早期食管癌的预后尚佳<sup>[2]</sup>。目前,外科干预仍然是治疗早期癌症的主要手段<sup>[3]</sup>,对于晚

作者简介 张仲汇(1981-),男,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信作者:王勇强, E-mail: zzh981317@163.com。

期患者,则选择化疗或放化疗。但无论早期癌症患者术前的新辅助化疗、术后的辅助化疗,还是晚期患者的放化疗,食管癌的推荐细胞毒性药物<sup>[4]</sup>(如顺铂、5-氟尿嘧啶、表阿霉素、伊立替康)均与胃肠道副作用有关,包括恶心、呕吐、腹泻、黏膜炎、食欲下降。由于这些副作用,患者摄入的食物和饮水减少,使其有脱水和电解质紊乱的风险。食道的放射治疗会引起类似的副作用,如口腔和喉咙疼痛、吞咽困难、疲劳和食欲丧失。因此治疗小组要定期观察患者,并根据需要提供静脉输液补充丢失的水分和电解质。一旦治疗完成,患者体质量可能会增加,因为治疗通常会缩小肿瘤体积,患者可以更容易吞咽。因为没有治疗副作用同时体能的上升使患者对治疗的遵从性增加。但患者一般不会恢复到患病前的体质量(个人观察)。因此,放化疗会进一步损害患者的营养状态。因患者营养不良和不能耐受放化疗的毒性,常导致治疗中断。因此,在接受放疗和化疗的食管癌患者中,营养干预对于维持营养状态和改善预后至关重要。本研究将患者随机分为两组:营养组(肠内营养+放化疗)和对照组(单纯放化疗),根据患者梗阻的不同情况,给予10~25 kcal/(kg·d)不同剂量的肠内营养。在给予营养过程中根据患者进食情况、体质量变化和营养状况对营养方案相应调整。最终观察营养指标、疗效及放化疗毒副反应。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 系统收集2015年1月—2018年1月在天津市天津医院进行治疗的所有食管癌患者的资料。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准:(1)组织病理报告为鳞状细胞癌;(2)符合放疗及化学药物治疗基本条件,心肝肾脏器功能正常;(3)卡氏行为状态评分(KPS)≥70分;(4)胃肠道功能能够满足肠内营养的基本条件;(5)未经过治疗的食管癌患者,未手术,分期为Ⅱ或Ⅲ期;(6)性别不限,18~75岁;(7)PG-SGA评分:B级或C级。所有食管癌患者自愿签署知情同意书。纳入患者随机分为两组:营养组20例(肠内营养+放化疗)和对照组18例(单纯放化疗)。

1.2.2 排除标准:(1)严重消化道梗阻,管饲无法实现;(2)胃肠功能衰竭;(3)因营养受损,无法进行放疗和化学药物治疗;(4)严重消化道出血,严重呕吐;(5)营养风险筛查2002评分<3分。

1.3 化疗方案 顺铂(DDP)剂量为75 mg/m<sup>2</sup>,静滴,d1;氟尿嘧啶(5-FU)剂量为750 mg/m<sup>2</sup>,连续静滴d1~4,28 d为1周期。在放射治疗期间,患者必须

完成2个周期标准化疗方案。如果患者能够耐受,在放射治疗结束后再加2~4个周期化疗。

1.4 放射治疗 采用三维适形放射治疗,食管癌放射治疗靶区。肿瘤靶区(GTV):包括CT片(纵隔窗和肺窗)显示食管原发肿瘤(左右前后),以影像学(如食管造影)和内镜(食管镜/腔内超声)可见的肿瘤为参考;肿大转移淋巴结为GTVnd:包括CT片显示肿大转移淋巴结远离原发灶/和触诊可确定的转移淋巴结部位;临床靶区(CTV):包括GTV和GTVnd+淋巴引流区并在GTV和GTVnd左右前后方向(四周)均扩大0.5 cm(平面),外放后解剖外界适当调整。在GTV上下方向均放3~5 cm,GTVnd上下各外放1.5~2 cm。淋巴引流区照射范围:上段,锁骨上淋巴引流区、食管旁、2、4、5、7淋巴引流区;中段,食管旁、2、4、5、7的淋巴引流区;下段,食管旁、4、5、7和胃左、贲门周围的淋巴结引流区。计划靶区(PTV):在CTV基础上各外放0.5 cm。单一放疗剂量及疗程:95%PTV为60~64 Gy/2 Gy/30~32 F(每周周一至周五每天1次,周六、日不照射,每次给予2 Gy,持续30~32次)。靶体积内的剂量均匀度为95%~105%的等剂量线范围内,PTV:93%~107%。正常组织剂量:(1)肺平均剂量≤13 Gy,两肺V20≤30%,两肺V30≤20%;(2)脊髓剂量:平均剂量9~21 Gy和0体积剂量≥45 Gy/6 w;(3)心脏:V40≤40%~50%。

1.5 肠内营养 对照组单纯给予放疗联合化疗,不给患者肠内营养。营养组在化疗联合放疗的基础上根据患者的不同情况通过管饲或口服给予10~25 kcal/(kg·d)的肠内营养(能全力,纽迪希亚公司),具体给予方案:(1)轻度梗阻患者或每日进食总量较生病前减少0~33%者给予10~15 kcal/(kg·d)的肠内营养;(2)中度梗阻患者或每日进食总量较生病前减少33%~66%者给予15~20 kcal/(kg·d)的肠内营养;(3)重度梗阻患者或每日进食总量较生病前减少66%~99%者给予20~25 kcal/(kg·d)的肠内营养。在给予营养过程中根据患者进食情况、体质量变化和营养状况对营养方案相应调整。

1.6 监测项目 (1)营养指标:体质量变化(主要)、血红蛋白和血清白蛋白(次要);(2)治疗副作用:血液毒性、骨髓抑制、放射食管/肺炎;(3)病人提供的主观整体营养状况评量表(Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment,PG-SGA);(4)客观缓解率。

1.7 统计学分析 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析,定性资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义;定量资料采用 $t$ 检验,检验水准为0.05,

当  $P<0.05$  认为差异有统计学意义,所测数据用  $\bar{x}\pm s$  表示。

2 结果

2.1 患者基本情况 共回顾 2015 年 1 月—2018 年 1 月天津市天津医院所有食管癌患者,根据纳入与排除标准筛选入组 38 例患者,营养组 20 例,对照组 18 例,其中营养组 2 例因治疗中途退出导致资料缺失而被剔除,患者的一般情况及治疗前营养情况见表 1、2。

表 1 各组患者一般情况比较

Tab 1 Comparison of general situations between two groups

一般情况	营养组	对照组	<i>P</i>
KPS 评分			0.217
≤70 分	11	13	
>70 分	7	5	
性别			0.774
男	8	7	
女	10	11	
年龄			0.409
<65	7	6	
≥65	11	12	
临床分期			0.774
Ⅱ	10	11	
Ⅲ	8	7	

表 2 治疗前两组营养情况比较

Tab 2 Comparison of nutritional status between the two groups before treatment

治疗前营养相关指标	营养组	对照组	<i>P</i>
吞咽梗阻/例	10	9	0.659
体质量丢失/kg	3.91±3.86	3.8±3.89	0.932
血红蛋白/(g/L)	120.6±10.1	119.3±7.7	0.685
淋巴细胞总数/(10 <sup>9</sup> /L)	1.37±0.26	1.36±0.24	0.876
血清白蛋白/(g/L)	46.33±3.7	45.89±2.54	0.679
PG-SGA 评分/例			0.528
B 级(2~8 分)	6	8	
C 级(≥9 分)	12	10	

2.2 治疗后营养相关指标 营养组与对照组体质量丢失、血红蛋白、PG-SGA 评分和淋巴细胞总数差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表 3 治疗后两组营养相关指标的比较

Tab 3 Comparison of nutrition related indexes between two groups after treatment

营养相关评分	营养组	对照组	<i>P</i>
体质量丢失/kg	2.44±0.31	5.30±0.32	<0.01
血红蛋白/(g/L)	12.91±5.20	21.33±8.06	<0.01
淋巴细胞总数/(10 <sup>9</sup> /L)	0.48±0.12	0.45±0.12	0.337
血清白蛋白/(g/L)	4.14±1.91	9.36±2.03	<0.01
PG-SGA 评分	6.17±2.33	11.17±3.22	<0.01

2.3 化学药物治疗与放射治疗完成情况 营养组与对照组化疗中位周期相同,而营养组比对照组有更高的放疗耐受剂量[(63±3.02)Gy vs (59.4±3.02)Gy],见表 4。

表 4 化学药物治疗与放射治疗完成情况

Tab 4 Completion of chemotherapy and radiotherapy

	营养组	对照组	<i>P</i>
化疗中位周期	4(2~6 周期)	4(2~6 周期)	0.765
放疗剂量	63±3.02	59.4±3.02	<0.01

2.4 疗效评估 营养组完全缓解 3 例,部分缓解 12 例,疾病稳定 3 例,疾病进展 1 例,客观缓解率为 83.3%;对照组完全缓解 2 例,部分缓解 12 例,疾病稳定 2 例,疾病进展 2 例,客观缓解率为 77.8%。营养组与对照组相比客观缓解率无统计学意义( $P>0.05$ )。近期疗效评价根据实体瘤评价标准(RECIST1.1)。

2.5 治疗不良反应 统计分析结果表明,营养组可以明显改善放化疗所致的骨髓抑制( $P<0.05$ )。而在放射性肺炎和放射性食管炎方面没有明显改善( $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 治疗不良反应

Tab 5 Side effects of treatment

	营养组	对照组	<i>P</i>
放射性食管炎(≥3 级)	21.2%	26.7%	0.672
骨髓抑制(≥3 级)	31.1%	45.7%	0.031
放射性肺炎(≥3 级)	17.3%	23.3%	0.331

3 讨论

在过去的 20 年中,西方国家食管癌/胃食管腺癌的发病率持续增加,超重和肥胖都被认为是危险因素<sup>[5-7]</sup>。有研究显示<sup>[8]</sup>,205 例食道切除术病例中,诊断时的中位体质量指数是 25 kg/m<sup>2</sup>,尽管 57%的患者在临床表现为肥胖或超重,但 74%的患者体质量减轻;在 34%的患者中,6 个月内体质量减轻超过 10%,或一个月内体质量减轻超过 5%,中位体质量减轻占疾病前体质量的百分比为 5.3%。根据文献报道,57%~69%的食管癌患者都存在体质量减轻<sup>[9]</sup>,在一项未选择住院或门诊患者的营养状况调查<sup>[10-11]</sup>中平均体质量减轻分别为 13%和 16%。吞咽困难是导致大量营养素(蛋白质、脂肪、碳水化合物和总卡路里)和微量营养素(维生素和矿物质)缺乏以及不能摄取足够液体的主要因素。一些研究已经特别研究了食管癌患者体质量丢失的机制,除了吞咽困难患者存在明显饥饿(半饥饿)导致体质量减轻外,发现 23%患者休息时能量代谢消耗增加,范围在 17~30 kcal/(kg·d)<sup>[12]</sup>。2005 年 Odelli 等<sup>[13]</sup>与本研究相类似,随机分为实验



组(肠内营养+放化疗)和对照组(单纯放化疗),结果证实,肠内营养可以明显提高患者对放化疗的耐受性,降低患者住院期间体质量丢失发生的概率,提高治疗疗效。

本研究在给予营养过程中根据患者进食情况、体质量变化和营养状况对营养方案相应调整。本研究中我们选择了最简单直接的营养评定指标“体质量”,给予同步放化疗的食管癌患者肠内营养后,营养组体质量丢失( $2.44\pm 0.31$ )kg明显少于未给肠内营养的对照组( $5.30\pm 0.32$ )kg。肠内营养对食管癌患者营养状态有明显改善<sup>[14-16]</sup>。

本研究还观察了评价营养的次要指标:血红蛋白、血清白蛋白和淋巴细胞计数,发现营养组的血红蛋白( $12.91\pm 5.20$ )和血清白蛋白( $4.14\pm 1.91$ )丢失明显少于对照组血红蛋白( $21.33\pm 8.06$ )和血清白蛋白( $9.36\pm 2.03$ ),间接证明肠内营养可以改善患者营养状态。

淋巴细胞是机体免疫细胞,反映患者免疫和抗肿瘤能力,与患者预后正相关。但本研究未发现营养组淋巴细胞计数高于对照组,因此不能证明肠内营养能改善患者的免疫功能。

食管癌患者是发生营养不良并发症的高危人群,其因营养状况较差,大多数患者不能完成同步放化疗。在本研究中,我们通过肠内营养明显改善患者营养状态,增加患者对放化疗的耐受性。我们还发现营养组可以明显改善放化疗所致的骨髓抑制和耐受更高的放疗剂量[( $63\pm 3.02$ )Gy *vs.* ( $59.4\pm 3.02$ )Gy]。本研究结果提示,肠内营养通过提高患者的营养状态,降低同步放化疗的食管癌患者的体质量丢失,提高患者对放化疗的治疗耐受。但本研究样本量较小,未来需要加大样本量进行更深入的研究,使结论更加可信。

#### 参考文献:

- [1] Lin H N, Gu X Y, Zhang S W, et al. Analysis on incidence and mean age at diagnosis for global cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 40(7): 543
- [2] Nagami Y, Ominami M, Shiba M, et al. The five-year survival rate after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasia[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(4): 427
- [3] Tsubosa Y. Current surgical treatment and perspectives for esophageal cancer[J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2014, 111(2): 269
- [4] Fornaro L, Vasile E, Aprile G, et al. Locally advanced gastro-oesophageal cancer: recent therapeutic advances and research directions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 90
- [5] Kaakoush N O, Morris M J. The oesophageal microbiome: an unexplored link in obesity-associated oesophageal adenocarcinoma[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2016, 92(10).
- [6] Markar S R, Arhi C, Leusink A, et al. The influence of antireflux surgery on esophageal cancer risk in england: national population-based cohort study[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5): 861
- [7] Du X, Hidayat K, Shi B M. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(3).
- [8] Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, et al. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy[J]. *World J Surg*, 2007, 31(11): 2150
- [9] Daly J M, Fry W A, Little A G, et al. Esophageal cancer: results of an American college of surgeons patient care evaluation study[J]. *J Am Coll Surg*, 2000, 190(5): 562
- [10] Bozzetti F, Miglilavacca S, Scotti A, et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients[J]. *Ann Surg*, 1982, 196(2): 170
- [11] Bozzetti F, Group S W. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1 000 outpatients[J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(3): 279
- [12] Yamamoto J, Hayashi T, Izumisawa Y, et al. Clinical experience of nutritional support in patients treated with chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(10): 1246
- [13] Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer[J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 2005, 17(8): 639
- [14] Cong M H, Li S L, Cheng G W, et al. An interdisciplinary nutrition support team improves clinical and hospitalized outcomes of esophageal cancer patients with concurrent chemoradiotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22): 3003
- [15] Chen M J, Wu I C, Chen Y J, et al. Nutrition therapy in esophageal cancer-consensus statement of the gastroenterological society of Taiwan[J]. *Dis Esophagus*, 2018, 31(8).
- [16] Smith Z L, Gonzaga J E, Haasler G B, et al. Self-expanding metal stents improve swallowing and maintain nutrition during neoadjuvant therapy for esophageal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(6): 1647

(2018-09-08 收稿)