

· 共识, 指南与标准 ·

食管癌放疗患者肠内营养专家共识

吕家华, 李涛, 谢丛华, 李杰, 邢力刚, 张晓智, 申良方, 赵快乐, 赵仁, 杨道科, 李霞, 祝淑钗, 孙伟, 石汉平 (中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会肿瘤放疗营养学组)

1 背景

目前, 国内外关于肠内营养的共识和指南主要有《美国肠外肠内营养学会 (ASPEN) 临床指南》、《欧洲肠外肠内营养学会 (ESPEN) 临床指南》、《中国肠外肠内营养学会 (CSPEN) 临床指南》、《中国肿瘤营养治疗指南》和《恶性肿瘤患者营养治疗专家共识》等, 但目前为止, 还没有关于食管癌及食管癌放疗患者专门的肠内营养共识和指南。为了对食管癌放疗患者进行规范、合理、有效的肠内营养, 来自中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会及其肿瘤放疗营养学组专家, 多次组织讨论, 几经修改, 根据我国目前已经实施并卓有成效的食管癌放疗患者肠内营养的经验和方法, 同时结合美国、欧洲及我国最新肿瘤肠内营养指南, 形成本专家共识。

1.1 食管癌的发病情况 2015 年 2 月 4 日, 《CA Cancer J Clin》^[1] 在线发布了《2012 年全球肿瘤统计》报告。2012 年全球恶性肿瘤患者新发及死亡病例分别为 1410 万和 820 万, 其中食管癌新发病例 45.6 万, 死亡 40.2 万, 在所有男性肿瘤死亡中占第六位, 女性占第九位。中国肿瘤登记中心《2013 年肿瘤登记年报》显示, 食管癌是我国高发恶性肿瘤, 发病率和死亡率居男性恶性肿瘤第四位, 女性第六位, 农村高于城市, 男性高于女性。

1.2 食管癌患者营养不良发生率及发生机制 恶性肿瘤特别是消化道肿瘤患者营养不良发生率高, 而由于食管特殊的解剖和生理功能, 食管癌患者营养不良发生率更高。研究报道^[2], 60%~85% 的食管癌患者存在不同程度的营养不良, 居所有肿瘤第一位。食管癌患者营养不良的发生原因及机制很复杂, 主要包括肿瘤本身的因素以及治疗相关因素。肿瘤本身的因素又分为局部因素和全身因素。局部因素包括食管肿瘤引起的吞咽梗阻、吞咽疼痛、胃食管反流、呛咳等。全身因素则包

括肿瘤引起的厌食、早饱、基础代谢率增加以及葡萄糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱等^[3]。

放疗是食管癌综合治疗的主要手段, 80% 的食管癌患者在其治疗的不同时期需要接受放疗^[4]。接受放疗的食管癌患者可能会发生不同程度的放射性食管炎、放射性肺炎等并发症, 导致吞咽疼痛、厌食、恐惧进食、咳嗽等症状, 在一定程度上导致或加重营养不良发生^[5]。

1.3 营养不良对食管癌放疗患者的影响 营养不良对食管癌放疗患者的治疗和预后具有负面影响。营养不良会增加放疗不良反应, 延长住院时间, 加大放疗摆位误差, 影响放疗的精确度, 降低放疗敏感性和近、远期疗效^[6]。

1.4 食管癌放疗患者肠内营养的意义 食管癌放疗患者肠内营养有积极的意义。Odelli C 等^[7] 对 24 例行同步放化疗的食管癌患者同时给予肠内营养, 并与 24 例单纯同步放化疗患者的历史对照数据进行配对研究。结果显示, 肠内营养可以明显降低患者治疗期间体重下降的发生率, 缩短住院时间, 改善生活质量, 提高治疗疗效。

2 证据

2.1 营养状况评估 营养状况评估的方法非常多, 目前国际上较为常用的有主观整体评估 (subjective global assessment, SGA)、患者主观整体评估 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)、微型营养评估 (mini nutritional assessment, MNA) 等。SGA 是 ASPEN 推荐的临床营养评估工具, 其目的是发现营养不良, 并对营养不良进行分级。MNA 是专门为老年人开发的营养筛查与评估工具, 包括两步, 第一步为营养筛查, 第二步为营养评估。PG-SGA^[8] 是专门为肿瘤患者设计的肿瘤特异性营养评估工具, 由患者自我评估和医务人员评估两部分组成, 具体内容包 括 体 重、进 食 情 况、症 状、活 动 和 身 体 功 能、疾 病 与 营 养 需 求 的 关 系、代 谢 需 求、体 格 检 查 等 7 个 方 面, 评 估 结 果 包 括 定 性 评 估 及 定 量 评 估 两 种。PG-SGA 是 美 国 营 养 师 协 会 (American Dietetic Association, ADA) 和 中 国 抗 癌 协 会 肿 瘤

通讯作者: 李涛, 电子邮箱: litaoxmf@126.com
石汉平, 电子邮箱: shihp@vip.163.com

营养与支持治疗专业委员会推荐用于肿瘤患者营养状况评估的首选方法^[9]。

2.2 综合测定 在营养状况评估基础之上, 为了进一步了解营养不良的类型及导致营养不良的原因、患者代谢水平、器官功能, 需要对患者实施进一步的调查, 从应激程度、能耗水平、炎症反应、代谢状况等进行多维度分析, 这些措施统称为综合测定。综合测定的内容包括应激程度、炎症反应、能耗水平、代谢状况、器官功能、人体组成、心理状况等方面。综合测定的具体方法有病史采集(营养相关病史, 膳食调查, KPS 评分, 生活质量评估, 心理调查)、体格体能检查(体格检查、人体学测量和体能测定)、实验室检查(血液学, 炎症反应, 激素水平, 肝肾功能, 血清蛋白水平, 代谢因子及产物)、器械检查(代谢车, 人体成分分析, 影像学)。由于医院的条件不同, 患者的情况各异, 对患者进行综合测定时, 应该充分考虑医院条件、病情特点及患者社会经济能力, 选择合适的个体化的综合测定方案^[9]。

2.3 肠内营养适应证 没有证据表明, 营养支持治疗会促进肿瘤患者的肿瘤生长, 在实施临床营养支持时不必考虑(担心)营养支持促进肿瘤生长这个理论问题。但是, 营养支持不应作为营养良好的肿瘤患者的常规治疗手段^[10, 11]。因此, 应该对食管癌放疗患者进行筛选, 选择适宜的患者进行肠内营养。目前国内外肠内营养共识、指南和临床研究中, 食管癌放疗患者肠内营养的适应证主要有: 中-重度吞咽梗阻、一个月内体重下降 5% 以上、BMI < 18.5 kg/m²、PG-SGA ≥ 4 分、摄食量少于正常需要量 60% 达到 3~5 天以上, 且消化吸收功能存在^[7, 9, 12]。

2.4 肠内营养的途径 食管癌放疗患者, 肠内营养的途径主要有口服和管饲。口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)是以特殊医学用途食品经口服途径摄入, 补充日常饮食的不足。食管癌 ONS 的效果已经得到较多研究证实^[13]。ESPEN 指南规定, ONS 是放疗患者肠内营养的首选途径^[14]。

大多数食管癌放疗患者均伴有食管完全或不完全梗阻及吞咽障碍, 单纯 ONS 往往不能满足全部的营养需求而需要进行管饲。管饲途径分为两大类; 一是无创置管途径, 主要是指经鼻途径放置导管, 根据病情需要, 导管远端可放置在胃、十二指肠或空肠中; 二是有创置管途径, 包括微创(内镜协助)和外科手术下的各类造瘘技术。经鼻置管是最常用的肠内营养管饲途径, 具有无

创、简便、经济等优点, 其缺点是可能导致鼻咽部刺激、溃疡形成、出血、导管脱出或堵塞、反流性肺炎等并发症^[15]。鼻饲管主要用于短期喂养患者(一般短于 4 周), 肠内营养时间超过 4 周的患者, 可以考虑行经皮内镜下胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)或空肠造瘘术(percutaneous endoscopic jejunostomy, PEJ)。PEG/PEJ 创伤小, 可置管数月甚至数年, 满足长期喂养的需求^[16]。部分食管癌患者, 肿瘤堵塞食管腔导致鼻饲管或 PEG/PEJ 无法安置时, 可采取手术下胃或空肠造瘘^[17]。

2.5 营养需求

2.5.1 能量需求 能量需求的准确预测是临床营养支持的前提。能量需求的预测方法有测定法(measurement)和估算法(estimation)。测定法相对精准, 但操作复杂, 估算法操作方便, 应用范围更广。Harris-Benedict 及其改良公式至今一直作为临床上计算机体静息能量消耗(rest energy expenditure, REE)的经典公式, Mifflin-St Jeor 公式为目前最佳计算 REE 的公式。Okamoto H 等^[18]通过 Harris-Benedict 公式计算食管癌手术患者术前每日静息能量消耗(resting daily energy expenditure, RDEE)为(23.3 ± 2.1) kcal/(kg·d), 手术后第 7 天能量需求增加为(27.3 ± 3.5) kcal/(kg·d)。目前尚无食管癌放疗患者每日能量需求量的确切数据。食管癌放疗患者通常为非卧床患者, KPS 至少 60 分以上, 一般推荐能量供给量为 25~30 kcal/(kg·d)^[19]。

2.5.2 营养素比例 非荷瘤状态下三大营养素的供能比例为: 碳水化合物 50%~55%、脂肪 25%~30%、蛋白质 15%~20%。肿瘤细胞糖酵解能力是正常细胞的 20~30 倍, 其多达 50% 的 ATP 来源于糖酵解途径。糖酵解强度与肿瘤生长速度和侵袭性密切相关。减少葡萄糖供给对肿瘤有选择性抑制作用。荷瘤患者应该减少碳水化合物在总能量中的供能比例, 提高蛋白质、脂肪的供能比例。食管癌放疗患者建议蛋白质供给量 1.5~2.0 g/(kg·d)。Fietkau R 等^[20]采用高蛋白, 高脂肪, 低碳水化合物的肠内营养配方辅助治疗同步放化疗的食管癌患者发现, 相对于普通营养配方, 更能减少患者体重下降, 提高患者的治疗疗效和生活质量。

2.5.3 免疫营养素 某些营养物质不仅能防治营养缺乏, 还能改善免疫功能、调节机体炎症反应, 被称为免疫营养素。免疫营养素主要包括谷氨酰胺、核苷酸、精氨酸、ω-3 多不饱和脂肪酸、支

链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA) 等。Fietkau R 等^[20] 研究显示富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的肠内营养配方相对于标准营养配方更能改善患者的营养和功能状态。

2.6 肠内营养疗效评价 肠内营养疗效评价指标包括快速反应指标、中速反应指标和慢速反应指标。快速反应指标每 1~2 周测量一次, 包括: 体重、血常规、电解质、肝肾功能、炎症参数、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等。中速反应指标每 1~3 月测量一次, 包括: 人体测量参数、人体成分分析、生存质量评估、体能评估、肿瘤病灶评估等。慢速反应指标为生存分析, 每半年至 1 年调查一次^[21]。

2.7 动态调整 食管癌放疗患者, 由于放疗所致不良反应和肿瘤消退等情况, 患者进食量、饮食结构和营养状况可能不断发生变化。初始的肠内营养方案并不一定适合患者放疗的全过程, 因此应该在治疗过程中进行及时调整。肠内营养方案调整的主要依据为患者营养状况 (特别是体重)、吞咽梗阻、吞咽疼痛、进食量及饮食结构等的变化情况。调整的内容包括肠内营养的途径, 总的营养需求和各营养素的构成比例等。

2.8 质量控制 科学合理的营养计划和严格细致的质量控制是食管癌放疗患者肠内营养有效的前提。质量控制实行医生/营养师、护士、患者/家属三级质控。医生/营养师是质量控制的核心, 负责肠内营养全过程的质控, 包括营养状况评估、适宜人群的筛选、营养方案的制定、实施、评价和调整。护士负责肠内营养方案的具体执行、监督、记录和反馈。患者及家属同样是质量控制的重要环节, 需严格按照医生/营养师和护士制定的营养方案执行, 并就肠内营养的并发症及其他问题随时与医生、营养师及护士沟通交流。

3 推荐意见

3.1 所有食管癌放疗患者入院后均应常规进行营养状况评估和综合测定。营养状况评估采用 PG-SGA 量表, 在入院后 24h 内完成。营养综合测定包括应激程度、炎症反应、能耗水平、代谢状况、器官功能、人体组成、心理状况等方面, 在入院后 72h 内完成。(1 类)

3.2 没有证据显示肠内营养会促进肿瘤生长, 但是, 肠内营养也不常规推荐用于所有食管癌放疗患者。食管癌放疗患者肠内营养的适应证有: 中-重度吞咽梗阻、一个月内体重下降 5% 以上、 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $PG-SGA \geq 4$ 分、摄食量少于需要量 60% 达到 3~5 天以上时, 且消化吸收功能存在。(2A 类)

3.3 食管癌放疗患者肠内营养途径首选 ONS, 当口服不能满足目标营养需要量时, 行管饲喂养。管饲首选经鼻置入鼻胃管或鼻肠管。如肠内营养时间需超过 4 周的患者, 可以考虑行 PEG/PEJ。部分食管癌患者, 肿瘤堵塞食管腔导致鼻饲管或 PEG/PEJ 无法安置时, 采取手术下胃或空肠造瘘。(1 类)

3.4 食管癌放疗患者每日推荐能量供给总量为 25~30kcal/kg, 蛋白质供给总量 1.5~2.0g/kg。建议给予高蛋白质、高脂肪 (富含 ω -3 多不饱和脂肪酸)、低碳水化合物的肠内营养配方。(2B 类)

3.5 食管癌放疗患者肠内营养过程中需定期进行疗效评价, 评价指标包括快速反应指标、中速反应指标和慢速反应指标, 以便于对肠内营养的疗效进行及时评价和肠内营养方案进行动态调整。(2A 类)

3.6 食管癌放疗期间, 肠内营养方案应进行动态调整。调整的依据主要为患者营养状况 (特别是体重)、吞咽梗阻、吞咽疼痛、进食量及饮食结构等的变化情况。调整的内容包括肠内营养的途径, 营养需求和营养素的构成比例等。(2B 类)

3.7 食管癌放疗患者肠内营养的全过程均需要进行严格的质量控制。质量控制实行医生/营养师、护士、患者/家属三级质控, 以确保肠内营养足质、足量的执行。(2A 类)

参与制定本专家共识的人员及其单位:

李涛、吕家华: 四川省肿瘤医院; 石汉平: 中国科学院北京转化医学研究院/中国医科大学航空总医院; 谢丛华: 武汉大学中南医院; 李杰: 山西省肿瘤医院; 邢力刚: 山东省肿瘤医院; 张晓智: 西安交通大学医学院第一附属医院; 申良方: 中南大学湘雅医院; 赵快乐: 复旦大学附属肿瘤医院; 赵仁: 宁夏医科大学总医院; 杨道科: 郑州大学第一附属医院; 李霞: 辽宁省肿瘤医院; 祝淑钗: 河北医科大学第四医院; 孙伟: 新疆医科大学附属肿瘤医院; 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会及其肿瘤放疗营养学组

附表: NCCN 证据和共识的分类

1 类: 基于高水平证据 (严谨的 Meta 分析或 RCT 结果), 专家组一致同意;

2A 类: 基于低水平证据, 专家组一致同意;

2B 类: 基于低水平证据, 专家组一致同意, 无明显分歧;

3 类: 基于任何水平证据提出的建议, 专家组意见存在明显的分歧。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
2. Bozzetti F, Mariani L, Lo VS, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1919-1928.
3. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(8):634-643.
4. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627.
5. 李苏宜. 营养治疗是食管癌综合治疗重要组成部分. *肿瘤学杂志*. 2011;17(6):401-403.
6. Clavier JB, Antoni D, Atlani D, et al. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2014;27(6):560-567.
7. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(8):639-645.
8. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Semin Oncol*. 1994;21(6):770-778.
9. 石汉平, 赵青川, 王昆华, 等. 营养不良的三级诊断. *肿瘤代谢与营养电子杂志*. 2015;2(2):31-36.
10. Mangar S, Slevin N, Mais K, et al. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol*. 2006;78(2):152-158.
11. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck*. 2006;28(4):287-296.
12. August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472-500.
13. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):371-385.
14. Schutz T, Valentini L, Herbst B, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition-summary. *Z Gastroenterol*. 2006;44(8):683-684.
15. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr*. 2005;24(5):848-861.
16. 蒋朱明. 临床诊疗指南: 肠外肠内营养学分册 (2008 版). 北京: 人民卫生出版社, 2009.
17. Harris JA, Benedict FG. A Biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1918;4(12):370-373.
18. Okamoto H, Sasaki M, Johtatsu T, et al. Resting energy expenditure and nutritional status in patients undergoing transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;49(3):169-173.
19. CSCO 肿瘤营养治疗专家委员会. 恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识. *临床肿瘤学杂志*. 2012;17(1):59-73.
20. Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer*. 2013;119(18):3343-3353.
21. 石汉平. 肿瘤营养疗法. *中国肿瘤临床*. 2014;41(18):1141-1145.

收稿日期: 2015-12-01
 本文编辑: 鲁运新

· 视频 ·

癌性厌食 (详见光盘)

巴一 (天津市肿瘤医院)

癌性厌食是指在癌症患者中, 与慢性病相关的食欲减退, 并且与体重下降有关的厌食。流行病学研究发现: 33%~75% 的癌症患者有厌食表现, 晚期癌症患者厌食者高达 80%。癌性厌食会降低患者生活质量、降低抗肿瘤治疗的耐受性, 引起营养不良与恶病质、增加病死率与死亡率。病因包括: 疼痛、焦虑、恐惧和无望感、肿瘤的局部作用、代谢改变、抗肿瘤治疗。诊断方法包括: 自我评估法、调查问卷法、视觉评分法以及 FAACT-ESPEN 评分法。

研究发现, 癌性厌食的机制是由于肿瘤的原因所导致的下丘脑内食欲中枢摄食调节的失衡。目前, 主要的应对措施为使用孕酮类药物 (甲地孕酮、甲羟孕酮、孕激素类)、糖皮质激素、以及调节食物中枢的药物 (大麻类、赛康定、胃饥饿素、Melarcotin)。