

缓释渗透增敏化疗加放疗综合治疗食管癌50例

王志蕙, 侯海燕, 范士怀, 彭京凤

■背景资料

为了克服食管癌局部放疗及全身化疗的失败及未控, 防止近期复发, 故设计采用局部直接渗透化疗及增敏治疗, 配合根治性放疗, 以期提高CR及生存质量。

王志蕙, 彭京凤, 山东省临沂市肿瘤医院 山东省临沂市 276001

侯海燕, 山东省立医院 山东省济南市 250000

范士怀, 山东省临沂市中医医院肿瘤中心 山东省临沂市 276002

通讯作者: 王志蕙, 276001, 山东省临沂市, 山东省临沂市肿瘤医院. monica_ok_6@163.com

电话: 0539-3690518

收稿日期: 2006-05-20 接受日期: 2006-07-19

Radiosensitizing effect of extended-release chemotherapy combined with radiotherapy in treatment of esophageal cancer: an analysis of 50 cases

Zhi-Hui Wang, Hai-Yan Hou, Shi-Huai Fan, Jing-Feng Peng

Zhi-Hui Wang, Jing-Feng Peng, Linyi Tumor Hospital, Linyi 276001, Shandong Province, China

Hai-Yan Hou, Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Shi-Huai Fan, Research Center of Oncology, Linyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi 276002, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhi-Hui Wang, Linyi Tumor Hospital, Linyi 276001, Shandong Province, China. monica_ok_6@163.com

Received: 2006-05-20 Accepted: 2006-07-19

Abstract

AIM: To evaluate the effect of extended-release chemotherapy combined with conventional fractionation radiotherapy in treatment of esophageal cancer.

METHODS: A total of 100 patients with esophageal carcinoma were randomly divided into experiment group ($n = 50$) and control group ($n = 50$). The experiment group received extended-release chemotherapy combined with conventional fractionation radiotherapy (X-ray external irradiation), while the control group was treated only with conventional fractionation radiotherapy. The recent efficacy as well as the 1-, 3-, and 5-year survival rates was observed.

RESULTS: The rates for complete remission

(CR), partial remission (PR), CR plus PR, non-changes (NC), and disease progression were 55.1%, 40.8%, 95.92%, 0, and 4.08% in the experiment group and 10%, 60%, 70%, 20%, and 10% in the control group, respectively; CR, CR+PR, and PR were significantly different between the two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 73.46%, 40.8% and 16.3% in the experiment group and 52%, 28% and 0 in the control group; the 1- and 5-year survival rates were markedly different between the two groups ($P < 0.05$, $P < 0.005$).

CONCLUSION: The recent efficacy and survival rates of extended-release chemotherapy combined with conventional fractionation radiotherapy are superior to conventional fractionation radiotherapy alone in the treatment of esophageal cancer.

Key Words: Extended-release apparatus; Esophageal cancer; Conventional fractionation radiotherapy; Chemotherapy; Radiosensitization

Wang ZH, Hou HY, Fan SH, Peng JF. Radiosensitizing effect of extended-release chemotherapy combined with radiotherapy in treatment of esophageal cancer: an analysis of 50 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(26):2640-2644

摘要

目的: 探讨缓释渗透增敏化疗加放疗综合治疗食管癌的疗效。

方法: 采取食管缓释渗疗器局部缓释渗疗同时配合X线常规放疗50例食管癌, 另50例行单纯常规分割X线外照射作为同期对照研究; 观察近期疗效及1, 3, 5 a生存率。

结果: 缓释渗透治疗组与单纯放疗组的完全缓解(CR), 部分缓解(PR), CR+PR, 无变化(NC), 肿瘤进展(PD)分别为: 55.1%, 10%; 40.8%, 60%; 95.9%, 70%; 0, 20%; 4.8%, 10%。缓释渗透治疗组的CR, CR+PR, PR与单纯放疗组相比有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。生存情况: 缓释渗透治疗组与单纯放疗组1 a生存率为73.46%, 52% ($P < 0.05$); 3 a生存率为

40.8%, 28% ($P>0.05$); 5 a生存率为16.3%, 0 ($P<0.005$).

结论: 食管缓释渗疗器局部缓释渗疗配合常规分割放疗综合治疗食管癌, 有显著的近期疗效; 同时改善了患者的生存率。

关键词: 缓释渗疗器; 食管癌; 常规分割放疗; 化疗; 增敏

王志蕙, 侯海燕, 范士怀, 彭京凤. 缓释渗透增敏化疗加放疗综合治疗食管癌50例. 世界华人消化杂志 2006;14(26):2640-2644
http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2640.asp

0 引言

近30 a来, 食管癌放疗后5 a生存率无明显提高, 主要原因是局部肿瘤未控或复发, 失败率高达80%^[1]. 自发现5-Fu, PYM等化疗药物有放疗增敏作用以来, 很多学者将这些药物作为放疗增敏与放疗联合应用治疗食管癌, 以期提高局控率, 延长生存时间, 均限于全身用药配合放疗, 有一定副作用^[1]. 为了探讨一种更有效的局部直接缓释渗透增敏化疗加放疗综合治疗中晚期食管癌的方法, 我们1999-04/2000-06采用食管缓释渗透器局部缓释渗透增敏化疗同时配合Varian 2300C/D医用直线加速器10 MV-X射线常规外照射放疗食管癌进行临床研究, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 全组共100例II-IV期病理/细胞学确诊食管癌患者; 无严重心肺、高血压疾病及出血倾向, 无远处转移, KPS>70分. 用信封抽签法随机分缓释渗透组、单纯放疗组各50例. 临床分期按1976年山西阳泉全国食管癌会议分期标准, 临床资料见表1. 食管缓释渗疗器是在刘津修^[2]渗疗器基础上根据需要进行进一步改制后由江苏无锡乳胶厂生产, 由营养腔(管)、注药腔(管)、测压腔(管)、缓释渗透囊(半透膜囊)及显影装置、导丝(芯)组成; 只有营养腔与其他腔不通, 可单独使用。

1.2 方法 参照X光片的肿瘤大小与位置, 组装好缓释渗疗器, 做缓释渗透囊耐压实验, 囊内压力加至12 kPa无漏气, 各管道通畅, 导芯置入营养管后可进出自如; 组装完毕置于750 mL/L酒精中存放. 患者取仰卧位, 肩部适当垫高, 头后仰, 用10 g/L地卡因鼻腔及咽部黏膜局麻; 将准备好的缓释渗疗器用蒸馏水冲洗2-3次, 经鼻腔缓慢置入食管后, 在模拟定位机下以显影装置为中

心确诊缓释渗疗器囊已覆盖肿瘤, 即可开始注药行缓释渗透增敏化疗。

缓释渗透组: 缓释渗透器内注入25 g/L 5-Fu 500 mg+PYM 8 mg+甲硝唑330 mg混合溶液50 mL(浓度达16.82 g/L). 当压力达12 kPa时停止药物注入, 此时缓释渗透囊药物持续不断的开始缓释外渗到肿瘤组织中去. 当缓释渗透4 h后, 药物浓度、压力逐渐下降, 继之再注入1次, 即4 h/次, 如此持续缓释渗透12 h为1疗程; 之后抽出残留液体, 休息12 h, 仍保留置入缓释渗透器, 间隔12 h后重复第2疗程, 即1疗程/24 h. 每疗程注入药囊的药物总量: 5-FU 1000-1250 mg, PYM 8-10 mg, 甲硝唑625-1250 mg. 每例患者先行8-9个疗程(8-9 d)为第1总疗程, 药物总量: 5-FU 8-10 g; PYM 60-80 mg, 甲硝唑5-10 g. 缓释渗透组行药物缓释渗疗同时, 行Varian 2300C/D医用直线加速器10 MV-X线SAD技术常规三野(前一后二)外照射, DT1200-1400 cGy/8-9 d/第1个缓释渗透总疗程. 缓释渗透期间, 由营养腔注入高蛋白、高维生素饮食, 共治疗50例; 除1例置管后患者即呕吐脱管, 拒绝2次插管, 其余49例均完成第1总渗透疗程. 放疗DT40-50 Gy时, 行第2渗透疗程缓释增敏腔内化疗, 方法、药物、剂量同第1总疗程, 直至放疗结束; 49例均完成第2总疗程, 放疗DT总60-65 Gy, DT总平均放疗剂量是6016 Gy. 两个总缓释渗透化疗疗程间隔2-3 wk. 单纯放疗组: 50例食管癌患者, 均予Varian 2300C/D医用直线加速器10 MV-X线三野SAD技术(前一后二)常规外照射, DT总60-65 Gy/6-7 wk, DT总平均剂量6200 Gy. 放疗期间常规静脉高营养及对症抗炎处理. 行DT1200-1400 cGy及DT60-65 Gy时分别行X-线检查及食管镜检查, 取病理送检。

第1缓释渗透化疗总疗程结束时, 即DT1200-1400 cGy时, 行X-线钡透及拍片、食管镜及取病理活检检查, 评价梗阻症状缓解情况、食管腔狭窄改善情况, 观察局部病变组织病理变化情况; 第2总疗程渗疗结束时, 即放疗全部结束时, 行第2次食管镜检查, 进一步观察局部病变组织病理学改变, 行X-线检查评价近期疗效. 两组放疗结束后, 定期随访, 按WHO标准评价近期疗效及统计1, 3, 5 a生存率. 按RTOG标准诊断放射性食管炎发生情况。

2 结果

100例II-IV期食管癌患者, 在1-5 a内主管医生

■ 研发前沿

在以放疗为主的根治过程中晚期食管癌中, 局部高浓度的化疗及增敏治疗是提高CR的研究重点. 但如何配合及采用更有效的化疗及增敏药物, 是亟待研究的深层次课题。

■相关报道

国内刘津修 *et al* 研发的食管渗疗器,主要是探讨发明的渗疗器及其在食管局部单纯化疗、抗炎、消肿中的应用,未就如何配合放疗来局部增敏及提高食管癌CR等做拓展研究。

采取登门拜访的形式进行动态观察,均完成随访,无1例失访,随访率100%。

2.1 两组患者的近期疗效 缓释渗透治疗组, (1)饮食的改变: 49例患者中, 第1次缓释渗疗总疗程结束时, 35例流质饮食患者有22例可进普食, 12例进半流质饮食, 1例改善不明显; 12例进半流质饮食者, 全部改进普食; 3例部分梗阻者, 2例改进半流质饮食, 进普食1例; 3例食管瘘者, 改进半流质饮食2例, 进流质饮食1例, 行积极抗炎后无1例进饮食后继续呛咳。第2次缓释渗疗总疗程结束时, 无1例吞咽困难加重, 均可进普食, 无1例放射性食管炎发生。 (2)X-线吞钡情况: 第1次缓释渗疗总疗程结束时, 病变长度由治疗前的7.17 cm缩小至4.5 cm(平均); 管腔狭窄程度, 47例狭窄及食管吞钡蠕动明显改善, 2例改善不明显, 32例钡过顺利, 16例钡过略迟缓, 1例轻度梗阻; 第2次缓释渗疗总疗程结束时, 吞咽困难全部消失, 合并龛影的改变, 12例合并龛影者, 11例龛影消失, 余1例由原来的8 cm×4 cm缩小至2 cm×3 cm, 有明显改善, 合并食管瘘的3例患者, 瘘口全部愈合(食管镜进一步证实), 可进半流质饮食, 无呛咳及发烧胸痛等感染症状, 偶可进普食。 (3)病变局部病理组织学变化情况: 第1总缓释渗疗总疗程结束时, 食管镜下可见局部组织水肿明显, 癌性溃疡组织梗阻明显改善, 显微镜下可见少量变性、坏死的癌组织; 第2缓释渗透化疗总疗程结束时, 食管镜下局部组织水肿不明显, 梗阻消失, 病变部位多点组织活检, 显微镜下见呈不同程度退行性变, 角化增多、坏死和裂解、变性的癌细胞体积增大, 胞质内出现大小不等的空泡, 核变大、深染、裂解, 染色质颗粒轮廓不变, 绝大部分癌细胞消失, 仅存片状的角化物质, 其周围常存在吞食角化物质的多核巨细胞及吞噬细胞, 有的角化物质中有程度不等、范围不一的钙化区。 (4)缓释渗透增敏化疗时病变周边组织药物浓度测定结果: 应用日立公司的635A型高效液相色谱仪测定: 5-FU 12 h渗出量为915 mg作用于肿瘤组织, 而5-FU静脉给药后作用于肿瘤组织药物浓度为3.225 mg (0.75/60×0.25, 静脉常用量为每天0.75 g, 假设患者体质量为60 kg, 肿瘤质量为0.25 kg)是全身用药的292.8倍。同理, PYM、甲硝唑局部缓释渗疗的浓度达全身用药的292倍。 (5)缓释渗透增敏化疗组副作用: 10例咽痛, 4例恶心、呕吐, 1例上腹不适, 停用缓释渗疗后均消失, 考虑与置入缓释渗疗器时刺激和鼻饲流

表1 缓释渗透治疗组与单纯放疗组临床资料

项目	缓释渗透治疗组	单纯放疗组
性别	男(n)	39
	女(n)	11
年龄(a)	43-76	43-83
	平均(a)	61.7
饮食	流质(n)	35
	半流质(n)	12
	部分梗阻(进食呕吐者)(n)	3
分段	上段(n)	3
	中段(n)	37
	下段(n)	10
长度(cm)	3-11	3-10
	平均(cm)	7.17
病理	鳞癌(n)	42
	腺癌(n)	8
X线分型	溃疡型(n)	21
	髓质型(n)	10
	缩窄型(n)	5
	蕈伞型(n)	2
	腔内型(n)	12
	合并龛影者(n)	12
	合并瘘者(n)	3
临床分型	II (n)	10
	III (n)	20
	IV (n)	20
DT(平均, cGy)	6016	6200

质饮食量、温度等因素有关; 8例发热, 38-39℃, 对症处理可缓解, 无1例骨髓抑制及恶液质病例。

单纯放疗组: (1)饮食的改变: DT1200-1400 cGy时30例进流质饮食者症状无改善, 且20例吞咽困难及胸骨后痛较前加重, 15例半流质饮食者无改善, 5例部分梗阻者仅1例改进流质饮食, 5例食管瘘者无1例瘘口改善, 仍需保持鼻饲及抗炎、静脉高营养治疗; DT60-65 Gy时, 放射性II-IV级食管炎(RTOG)为20% (10/50)。 (2)X线吞钡检查情况: DT1200-1400 cGy时, 50例病变长度缩小均不明显, 40例仍明显钡过迟缓加重, 管腔狭窄及蠕动改善不显著; DT60-65 Gy时, 8例合并龛影者, 仅2例龛影消失, 1例龛影明显改善, 余变化不显著, 5例瘘者均未完全愈合瘘口。 (3)病变局部组织变化: DT1200-1400 cGy时, 食管镜下见食管黏膜水肿明显, 癌灶溃疡分泌物多, 可见有似脓性分泌物覆盖; 显微镜下见极少量癌细胞肿胀、变性; DT60-65 Gy时, 食管镜下仍

见黏膜不同程度水肿, 大量分泌物; 显微镜(病变部位多组织活检)见部分变性、坏死的癌细胞, 大量炎性细胞浸润. (4)放疗副反应: 3例合并食管瘘者出现严重恶液质而中断放疗; 胸痛加重者12例; 合并炎症者11例; 亦无1例骨髓抑制者.

2.2 两组患者的1, 3, 5 a生存率 缓释渗疗组的3例食管瘘者, 全部存活13 mo; 1例存活24 mo死亡, 1例存活14 mo死亡, 1例存活13 mo死亡. 12例合并龛影者, 11例存活1 a, 8例存活2 a, 2.5 a后全部死亡. 单纯放疗组的5例食管瘘者, 3例生存7 mo死亡, 1例生存9 mo, 1例生存11 mo; 8例合并龛影者, 4例存活1 a, 4例1.5 a后死亡(表2).

3 讨论

食管癌确诊时只有20%的病例可作根治性切除, 80%的病例已是中晚期(II-IV期), 主要依靠放疗和全身化疗与其他学科的综合治疗; 食管癌根治性切除的5 a生存率为20%-25%, 单纯放疗的5 a生存率为10%-15%左右, 40 a来其疗效均无明显提高, 提高放疗疗效和多学科综合治疗将成为今后食管癌研究的重点^[3]. 本研究在上述观点的指导下, 对失去手术指征或/和拒绝手术的II-IV期食管癌, 采用食管腔内置入缓释渗疗器进行缓释渗透增敏化疗及配合体外常规X线放疗, 共治疗49例, 1, 3, 5 a生存率分别为73.46% (36/49), 40.8% (20/49), 16.3% (8/49); 单纯放疗50例, 1, 3, 5 a生存率分别为52% (26/50), 28% (14/50), 0; 两组1, 5 a生存率比较有显著差异($P<0.005$); 3 a生存率比较, 无显著差异. 由此可见: 本疗法可提高1, 3, 5 a生存率, 1, 5 a统计学比较有显著性差异. 原因是: (1)提高了局控率, 研究组CR及CR+PR为: 55.1% (27/49), 95.92% (47/49), 与对照组的CR及CR+PR: 10% (5/50), 70% (35/50)比较, 均有显著差异($P<0.01$); (2)综合、独特的增敏作用: 缓释渗透药物, 有化疗作用、增敏作用及局部直接消炎3大作用于一体, 配合外照射, 可起到快速、有效消除肿瘤作用; (3)食管腔内缓慢持续的机械性扩张作用, 在解除梗阻的同时, 对肿瘤也有特殊的机械性缩小、压迫及可造成肿瘤细胞水肿、坏死作用; (4)研究组生存5 a者8例, 有4例为腔内型, 说明良好的X线分型(腔内型)也可能是疗效增加的原因之一.

缓释渗疗器主要应用生物医学工程材料具有特殊的物质交换功能的缓释半透膜囊来完成预计的治疗作用. 缓释作用的发挥, 依赖缓释渗

表 2 两组患者的近期疗效及1, 3, 5 a生存率

项目	缓释渗透治疗组	单纯放疗组
完全缓解CR	55.1% (27/49) ^b	10% (5/50)
部分缓解PR	40.8% (20/49) ^a	60% (30/50)
CR+PR	95.9% (47/49) ^b	70% (35/50)
无变化NC	0	20% (10/50)
肿瘤进展PD	4.8% (2/49)	10% (5/50)
生存率1 a	73.5% (36/49) ^a	52% (26/50)
3 a	40.8% (20/49)	28% (14/50)
5 a	16.3% (8/49) ^{b*}	0

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 单纯放疗组; *8例中, 4例腔内型食管癌.

透压差; 缓释渗透压差的产生与液体浓度的高低、压力的大小有关. 另外, 缓释半透膜两侧必须同时为液相, 物质交换才可实现. 在食管癌中, 肿瘤的细胞结构较松散, 细胞间隙裸露较明显^[4]; 选择的缓释渗透膜囊直径必须大于食管腔内径, 当充满所需溶液时缓释渗透膜与肿瘤的裸露细胞组织紧紧贴在一起. 当缓释渗透囊内压力达12 kPa, 药物浓度为168.2 g/L时, 已远远超出了癌组织间液的压力(3.06 kPa)和组织间液浓度, 同时又可人为的控制缓释渗透囊内药物浓度及压力, 保持始终大于食管组织间液的压力和浓度, 这就为囊内物质交换提供了条件, 从而使囊内药物持续不断的缓慢渗透到食管肿瘤组织. 12 h 5-FU渗出总量为915 mg通过缓释作用于肿瘤组织, 是全身静脉用药的292.8倍, PYM、甲硝唑也是全身静脉用药的292倍, 显著提高了肿瘤组织中的药物浓度. 另外, 缓释渗疗中囊内增高的压力, 可限制肿瘤血供, 延缓肿瘤生长并使局部静脉及淋巴管末端压力增高; 不但促进了静脉和淋巴回流, 而且也促进了抗癌药物的扩散, 使抗癌药物有可能沿转移途径最大限度的杀灭肿瘤细胞. 另外, 缓释渗疗器囊内的高浓度化疗药物通过物质交换缓释渗透到肿瘤组织的同时, 囊内的高压力对梗阻的食管肿瘤组织起到药物治疗和机械扩张的双重作用. 从本研究中可见: 缓释渗疗的35例患者进流质饮食, 缓释渗疗后改进普食者为22例, 改进半流质饮食者为12例, 无改善者为1例; 部分梗阻的3例患者缓释渗疗后改进半流质饮食2例, 普食1例. 而单纯放疗组, 30例进流质饮食中, 20例吞咽困难及胸痛加重, 发生率为67%; 进半流质饮食者无任何改善; 5例部分梗阻者仅1例改善可进流质饮食.

■名词解释

缓释渗疗器: 缓慢有计划的释放渗透药物达到治疗目的的适用设备. 可局部提高化疗、增敏、抗炎等药物浓度, 在食管癌中尤为适用.

■同行评价

本研究通过前瞻性临床实验探讨了缓释渗透增敏化疗加放疗综合治疗食管癌的疗效,方法可行,设计合理,具有一定临床意义。

晚期食管癌(穿孔),在临床较为常见,文献报告15%^[5],主要采用综合性姑息治疗,一般列为放疗禁忌症,约65%的患者于2-4 mo内死亡^[6]。本研究中3例食管癌,行局部缓释渗透治疗前提下(即瘘口堵塞后),加用放疗,X线吞钡复查食管瘘口全部消失,患者均可进半流质及普食,随访生存长达1余年;单纯放疗组中,5例食管癌放疗结束时均未发生愈合,3例因恶液质中断治疗,均在7-11 mo内死亡;这充分显示了缓释渗透疗法可很好的修复食管瘘,同时也可使之能接受放疗,延长生存期。我们认为其作用机制可能是充盈的缓释渗透囊堵塞了瘘口,完全切断了瘘口与相邻脏器的通路,为组织修复起到了支架支撑和治疗作用,防止了食管分泌物及饮食进入纵隔或/和肺内导致混合性感染,阻止了病情进一步恶化,为放疗创造了条件;同时还可经营养腔(管)进行鼻饲,保证了患者的营养及水电平衡,促进了机体恢复及瘘口修复,创造了治疗机会。

缓释渗透增敏化疗,因显著的提高和保持了食管腔内肿瘤组织中的局部化疗、抗炎药物浓度,也提高了放疗增敏药物浓度,配合放疗外照射,最大极限的杀灭了癌细胞,消除了局部炎症及水肿;加上缓释渗透囊内的持续机械性扩张作用,均可使食管癌患者症状、体征改善较迅速显著,食管瘘修复较满意;进而提高了肿瘤局控率,延长了患者的生存;值得临床推广应用。

4 参考文献

- 1 于金明,殷蔚伯,李宝生. 肿瘤精确放射治疗学. 第1版. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 719
- 2 刘津修,王洪贵,刁元浩. 食管渗疗器及其应用的研究. 中国肿瘤临床 1990; 17: 87
- 3 刘泰福. 现代放射肿瘤学. 第1版. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 347
- 4 河南医学院. 食管癌. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 108-109
- 5 Bladergroen MR, Lowe JE, Postlethwait RW. Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 235-239
- 6 谷铎之,殷蔚伯,刘泰福. 肿瘤放射治疗学. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 316

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议通知

本刊讯 由泰国Chulalongkorn医院承办的第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议将于2006-11-12/14在泰国曼谷举行,欢迎各国研究幽门螺旋杆菌的学者报名参加。

1 地址

General Secretariat, GI Unit, Department of Medicine, 1873 Prompun Building 1st Floor. Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330 Thailand

2 联系方式

电话: +662-256-4265; 传真: +662-253-8272, +662-652-4219;

Email: wphc_2006@mail.com; 网址: www.6wphc2006.com; 联系人: Dr. Duangporn Thong-Ngam