

¹ ФГАОУ ВО «Российский
национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
(Москва, Россия)

² ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
(Москва, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЖИМА NORDIC FLOX ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА: БОЛЮСНЫЙ 5-ФТОРУРАЦИЛ КАК ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.П. Гужавин¹, А.В. Рушниченко², Е.С. Обаревич², Д.А. Гаврилова²,
А.А. Маргушева², Н.С. Бесова², Р.Ш. Абдулаева², Е.А. Гривачев²,
Г.Г. Макиев², Д.В. Рогожин², Ю.А. Широкова², И.Г. Авдюхин²,
С.Н. Неред², О.Б. Абу-Хайдар², А.Е. Калинин², А.А. Трякин²

APPLICATION OF THE NORDIC FLOX REGIMEN IN GASTRIC CANCER: BOLUS 5-FLUOROURACIL AS AN APPROACH TO REDUCING CARDIOTOXICITY. CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW

Д.П. Гужавин¹ Студент лечебного факультета. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6. ORCID: 0009-0004-9209-5285.	Д.В. Рогожин² Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом морфологии, врач-патологоанатом. ORCID: 0000-0003-0777-9152.
А.В. Рушниченко² Врач-ординатор отделения противо- опухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23.	Ю.А. Широкова² Врач-ординатор по специальности «патологическая анатомия». И.Г. Авдюхин² Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1 НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0002-3524-1037.
Е.С. Обаревич² Врач-онколог отделения противо- опухолевой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0000-0001-9885-3922.	С.Н. Неред² Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1. ORCID: 0000-0002-5403-2396.
Д.А. Гаврилова² Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0009-0008-5996-6965.	О.Б. Абу-Хайдар² Кандидат медицинских наук, врач- онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1. ORCID: 0000-0002-7045-0977.
А.А. Маргушева² Аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2. Н.С. Бесова² Старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0000-0002-1693-0523.	А.Е. Калинин² Кандидат медицинских наук, врач- онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2. ORCID: 0000-0001-7457-3889.
Р.Ш. Абдулаева² Аспирант отделения противоопухоле- вой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0009-0004-6399-963X.	А.А. Трякин² Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ КО, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0003-2245-214X WOS A4J-4456-2021. Scopus: 55778910600. SPIN: 8638-3526.
Е.А. Гривачев² Аспирант отделения противоопухоле- вой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0000-0001-8823-0174.	
Г.Г. Макиев² Врач-онколог отделения противоопухо- левой лекарственной терапии № 2. ORCID: 0000-0001-9732-4033.	

D.P. Guzbavin¹

Medical student, Faculty of General Medicine
117513, Moscow, Ostrovityanova Str., 1, Bldg. 6.
ORCID: 0009-0004-9209-5285.

A.V. Rushnichenko²

Resident physician, Department of Anticancer Drug Therapy
No2, Department of Drug Treatment Methods N.N. Trapeznikov
Research Institute of Clinical Oncology.
115522, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23.

E.S. Obarevich²

Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0000-0001-9885-3922.

D.A. Gavrilova²

Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0009-0008-5996-6965.

A.A. Margusheva²

PhD student, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.

N.S. Besova²

Senior researcher, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0000-0002-1693-0523.

R.Sh. Abdulaeva²

PhD student, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0009-0004-6399-963X.

E.A. Grivachev²

PhD student, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0000-0001-8823-0174.

G.G. Makiev²

Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0000-0001-9732-4033.

D.V. Rogozhin²

Doctor of Medical Sciences, Professor;
Head of the Department of Morphology, Pathologist
ORCID: 0000-0003-0777-9152.

Y.A. Shirokova²

Resident physician in Pathological Anatomy

I.G. Avdyukhin²

Oncologist, Department of Abdominal Oncology № 1.
ORCID: 0000-0002-3524-1037.

S.N. Nered²

Doctor of Medical Sciences, Senior researcher, Oncologist,
Department of Abdominal Oncology № 1.
ORCID: 0000-0002-5403-2396.

O.B. Abu-Kbaidar²

Candidate of Medical Sciences, Oncologist,
Head of Department of Abdominal Oncology № 1.
ORCID: 0000-0002-7045-0977.

A.E. Kalinin²

Candidate of Medical Sciences, Oncologist,
Head of Department of Abdominal Oncology № 1.
ORCID: 0000-0001-7457-3889.

A.A. Tryakin²

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for
Research (Research Institute of Clinical Oncology),
Head of Department
of Anticancer Drug Therapy № 2.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
Web of Science ID: AAJ-4456-2021.
Scopus ID: 55778910600.
RSCI SPIN: 8638-3526.

Актуальность. Рак желудка (РЖ) остается одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний в мире. Химиотерапия на основе фторпиримидинов, являющаяся краеугольным камнем его лечения, сопряжена с риском кардиотоксичности, в первую очередь проявляющейся коронарным вазоспазмом. Этот риск значительно выше при непрерывной инфузии 5-фторурацила (5-ФУ) по сравнению с болюсным введением, что создает серьезное ограничение для пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Режим Nordic FLOX (болюсный 5-ФУ/лейковорин с оксалиплатином), хорошо зарекомендовавший себя при колоректальном раке, предлагает потенциально более безопасную альтернативу благодаря своему фармакокинетическому профилю, однако его применение при РЖ ранее не изучалось.

Цель. Оценить возможность применения, безопасность и предварительную эффективность режима Nordic FLOX у пациентов с диагнозом «рак желудка», в том числе при локализованном процессе и высоком риске кардиотоксичности.

Материалы и методы. Представлен анализ серии клинических случаев пациентов с РЖ и значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (включая ишемическую болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, сердечную недостаточность и аритмии), которые получали периоперационную или системную химиотерапию по схеме Nordic FLOX. Режим включал оксалиплатин (85 мг/м² в/в, первый день) с последующим болюсным введением 5-ФУ (500 мг/м² в/в, первый, второй дни) и лейковорина (60–100 мг в/в, первый, второй дни), курсы повторялись каждые 2 недели.

Результаты. Ни в одном из случаев не наблюдалось кардиотоксичности, индуцированной 5-ФУ. Лечение продемонстрировало хорошую переносимость с приемлемым профилем токсичности. Все пациенты получили клиническую пользу: у них был достигнут контроль роста опухоли; в одном из случаев при патоморфологическом исследовании операционного материала отмечался полный морфологический регресс опухоли (TRG 1 по Mandard).

Заключение. Схема Nordic FLOX представляется безопасным вариантом терапии для пациентов с РЖ и высоким сердечно-сосудистым риском, так как она эффективно снижает кардиотоксичность, ассоциированную с непрерывной инфузией 5-ФУ. Режим показал хорошую противоопухолевую активность, включая патологически подтвержденный полный ответ. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшей валидации в крупных проспективных исследованиях для установления роли Nordic FLOX в персонализированном ведении этой сложной когорты пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, Nordic FLOX, кардиотоксичность, 5-фторурацил, болюсное введение.

Background. Gastric cancer remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Fluoropyrimidine-based chemotherapy, a cornerstone of treatment, carries a risk of cardiotoxicity, primarily manifesting as coronary vasospasm.

This risk is substantially higher with continuous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) compared to bolus administration, posing a significant limitation for patients with pre-existing cardiovascular disease. The Nordic FLOX regimen (bolus 5-FU/leucovorin with oxaliplatin), well established in colorectal cancer, offers a potentially safer alternative due to its favorable pharmacokinetic profile; however, its application in gastric cancer has not been previously explored.

Objective. To evaluate the feasibility, safety, and preliminary efficacy of the Nordic FLOX regimen in patients with gastric cancer, including those with localized disease and at high risk of cardiotoxicity.

Materials and Methods. We present a case series analysis of patients with gastric cancer and significant comorbid cardiovascular conditions (including coronary artery disease, post-infarction cardiosclerosis, heart failure, and arrhythmias) who received perioperative or systemic chemotherapy with the Nordic FLOX regimen. The regimen consisted of oxaliplatin (85 mg/m² IV on day 1) followed by bolus 5-FU (500 mg/m² IV on days 1 and 2) and leucovorin (60–100 mg IV on days 1 and 2), repeated every 2 weeks.

Results. No cases of 5-FU-induced cardiotoxicity were observed. Treatment was well tolerated with an acceptable toxicity profile. All patients derived clinical benefit: tumor growth control was achieved in all cases, and one patient demonstrated a complete pathological tumor regression (TRG 1 according to Mandard) on histopathological examination of the surgical specimen.

Conclusion. The Nordic FLOX regimen appears to be a safe therapeutic option for gastric cancer patients at high cardiovascular risk, effectively mitigating cardiotoxicity associated with continuous 5-FU infusion. The regimen demonstrated favorable antitumor activity, including a pathologically confirmed complete response. These findings warrant further validation in large prospective trials to define the role of Nordic FLOX in the personalized management of this complex patient cohort.

Key words: gastric cancer, Nordic FLOX, cardiotoxicity, 5-fluorouracil, bolus administration.

Актуальность

Рак желудка и пищеводно-желудочного перехода является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. было зарегистрировано около 1 000 000 новых случаев заболевания и 659 853 смертей от РЖ и рака кардиоэзофагеального перехода, что составило 6,8% всех смертей от злокачественных новообразований; пятилетняя выживаемость была ниже 20%. Во всем мире при раке желудка заболеваемость и смертность растут с увеличением возраста – случаи заболевания РЖ относительно редки у лиц обоих полов моложе 45 лет. В 2022 г. в РФ было выявлено 29 830 случаев рака желудка. Пациенты с локализованным заболеванием составили 61% среди всех этих случаев.

В настоящее время золотым стандартом периоперационной и системной терапии РЖ являются платино-фторпиримидиновые комбинации.

У некоторых пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом длительные инфузии 5-фторурацила нежелательны из-за риска ранней кардиотоксичности, ключевым механизмом которой считается вазоспастическая ишемия (коронароспазм). При появлении кардиальных симптомов введение 5-ФУ прекращают, а при необходимости продолжения лечения возможен перевод больного на болюсный режим [1]. Снижение экспозиции 5-ФУ за счет болюсного введения патофизиологически может уменьшать риск коронароспазма, что согласуется с крайне коротким периодом полувыведения препарата ($t_{1/2} \approx 6-20$ мин).

Исторически болюсные режимы 5-ФУ применялись широко; переход к непрерывным инфузиям сопровождался

более высокой частотой объективных ответов и меньшей гематологической токсичностью, но его эффективность в отношении общей выживаемости была небольшой и непоследовательной [2] (табл. 1).

Режим Nordic FLOX, широко используемый при лечении колоректального рака, привлекает внимание как более безопасная альтернатива для кардиологически отягощенных пациентов. Исследование NORDIC-VII показало, что цетуксимаб в комбинации с FLOX не улучшает показатели выживаемости монокимиотерапией FLOX у пациентов с метастатическим колоректальным раком [3]. При этом сам режим Nordic FLOX продемонстрировал благоприятный профиль переносимости и сопоставимую эффективность. Это обосновывает интерес к его адаптации для других нозологий ЖКТ. В частности, фармакокинетические преимущества болюсного 5-ФУ могли быть критически важны для пациентов с РЖ и сопутствующей кардиальной патологией, однако клинические данные по применению данной схемы при этой нозологии до настоящего времени отсутствовали.

Таким образом, несмотря на доказанную активность режима Nordic FLOX при колоректальном раке, его применение при аденокарциноме желудка, в том числе у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, ранее не изучалось. Настоящая работа представляет первый опыт использования данного режима при раке желудка.

Цель

Исследовать возможность применения режима Nordic FLOX у больных с локализованным раком желудка, имеющих высокий риск кардиологических осложнений.

Таблица 1.

Основные режимы болюсного введения фторпиримидинов

Режим	Схема введения 5-ФУ	Лейковорин	Особенности
Схема Мейо	425 мг/м ² болюсно, дни 1–5, каждые 28 дней	20 мг/м ² болюсно, дни 1–5	Классический болюсный режим; чаще нейтропения и мукозит
De Gramont (болюсная часть)	400 мг/м ² болюсно + 600 мг/м ² инфузия 22 ч, дни 1–2	200 мг/м ² , дни 1–2	Основа FOLFOX/FOLFIRI
Nordic FLOX	500 мг/м ² болюсно, дни 1–2, каждые 14 дней	60–100 мг болюсно, дни 1–2	Болюсный 5-ФУ + оксалиплатин; предпочтителен при кардиологическом риске
Капецитабин	1250 мг/м ² 2 р/сут, дни 1–14, каждые 21 день	Не требуется	Пероральный фторпиримидин; риск кардиотоксичности сопоставим с инфузией 5-ФУ

Материалы и методы

В работе представлен анализ трех клинических случаев больных раком желудка, получивших периперационную и системную химиотерапию. Во всех случаях в связи с наличием сердечно-сосудистых патологий пациентам был назначен режим Nordic FLOX.

Клинический случай 1.

Пациент А., 60 лет, обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу рака антрального отдела желудка; опухоль стадирована как cT3N2M0 III стадия. По данным патогистологического исследования была выявлена дискогезивная аденокарцинома желудка, перстневидно-клеточный подтип, диффузный тип по Lauren; фенотип опухоли: отсутствие экспрессии *HER2/neu*, микросателлитно стабильный вариант (MSS).

Сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2010 г., инфаркт миокарда переднеперегородочной и высокой передне-боковой стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST в октябре 2023 г.), атеросклероз коронарных артерий. В 2010 г. было выполнено аортокоронарное шунтирование, в 2011 и в 2020 гг. – стентирование передней нисходящей артерии. В октябре 2023 г. была выполнена транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарной артерии (реканализация окклюзии и стентирование передней нисходящей артерии). Наблюдалось нарушение проводимости сердца: полная блокада правой ножки пучка Гиса. Артериальная гипертензия III степени, достигнут целевой уровень АД, степень риска сердечно-сосудистых осложнений IV (очень высокая). Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 48%) I стадии I-II ФК по классификации NYHA. Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Были проведены кардиологические обследования: ЭКГ показала синусовый ритм, ЧСС 61/мин; откло-

нение электрической оси сердца вправо; полную блокаду правой ножки пучка Гиса; очагово-рубцовые изменения по передней стенке ЛЖ. Эхо-КГ: ФВ ЛЖ – около 40%. На Эхо-КГ в покое отмечалась акинезия всех верхушечных сегментов, средних сегментов передней, передне-перегородочной стенок левого желудочка. При стресс-Эхо-КГ с нагрузкой 125 Вт на велоэргометре была достигнута субмаксимальная ЧСС (146 уд/мин). Наблюдалась средняя (7,6 МЕТ) толерантность к нагрузке. На высоте нагрузки пациент отмечал одышку. На максимуме нагрузки также отмечалось появление зоны гипокинезии средних сегментов переднебоковой и нижнебоковой стенок левого желудочка. Проба положительная.

Для оценки распространенности заболевания в марте 2024 г. была проведена диагностическая лапароскопия. При ревизии выяснилось: под правым куполом диафрагмы определялись множественные метастазы по брюшине, поэтому была произведена биопсия. Гистологическое заключение по ее итогам показало фрагменты брюшины с признаками опухолевого роста. Цитологическое заключение: в смывах единичные клетки аденокарциномы. Процесс стадирован как cT3N2M1.

Было рекомендовано проведение химиотерапии первой линии по схеме Nordic FLOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно в первый день, лейковорин 100 мг внутривенно струйно в первый и второй дни, 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в первый и второй дни, курс – каждые 2 недели.

С 29.03 по 07.08.2024 г. было проведено 9 курсов. В ходе лечения клинически значимой токсичности не было зарегистрировано, наблюдалась тошнота II степени, гепатотоксичность I степени.

По данным контрольного обследования, после шестого курса была отмечена положительная динамика: уменьшение границ опухолевой инфильтрации при эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС), стабилизация процесса по результатам компьютерной томогра-

фии (КТ), после девятого – нарастание достигнутого эффекта.

Пациент был направлен на динамическое наблюдение онколога.

При обследовании в июле 2025 г. было зарегистрировано прогрессирование заболевания: множественные метастазы в костях. С учетом длительности интервала без прогрессирования болезни (16 месяцев) было принято решение о целесообразности реинтродукции режима Nordic FLOX в качестве второй линии химиотерапии с добавлением бисфосфонатов (золедроновая кислота или деносумаб). В настоящее время (по состоянию на май 2026 г.) пациент получает назначенное лечение, запланирована оценка эффекта.

Клинический случай 2.

Пациент Б., 69 лет, был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «рак тела и антрального отдела желудка» cT3N2M0 III стадия. По данным патогистологического исследования была выявлена тубулярная аденокарцинома. Фенотип опухоли: *Her2*-отрицательный, оценка PD-L1 по CPS – менее 1.

Сопутствующие заболевания – нарушение ритма сердца: пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Была выявлена персистирующая форма фибрилляции предсердий, нормосистолический вариант с паузами до 3,5 сек. По шкале, разработанной ассоциацией EHRA, состояние больного соответствовало стадии IIa. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc оценивался в 3 балла, риск кровотечений по шкале HAS-BLED – в 2 балла. Фиксировалась одиночная и парная желудочковая экстрасистолия, а также гипертрофия ЛЖ. В марте 2024 г. была произведена криоизоляция устьев легочных вен, а затем – электроимпульсная терапия (дважды). Тогда же начался пароксизм фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнут целевой уровень АД, степень риска сердечно-сосудистых осложнений IV. Дополнительные осложнения – трикуспидальная недостаточность I ст. и легочная гипертензия I ст.

Были проведены кардиологические обследования: ЭКГ показала фибрилляцию предсердий в пароксизмальной форме, ЧСС 50–86/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Мониторирование ЭКГ (12 отведений) позволило зарегистрировать постоянную форму фибрилляции предсердий со средней ЧСС 77/мин (минимальная ЧСС 37/мин., максимальная – 195/мин во время эпизода желудочковой тахикардии). На фоне постоянной формы фибрилляции предсердий зафиксировано 290 пауз продолжительностью более 2,0 сек. Максимальная пауза составила 3016 мс. Было зарегистрировано 3369 желудочковых экстрасистол, в том числе эпизоды непрерывно рецидивирующей желудочковой тахикардии со средней ЧСС 160–180/мин.

В заключение приведем данные эхо-КГ: дилатация предсердий; гипертрофии миокарда не выявлено; глобальная сократимость ЛЖ на нижней границе нормы; ФВ ЛЖ 48–52%.

При диагностической лапароскопии, проведенной в апреле 2024г, признаки диссеминации по брюшине визуально отсутствовали, цитологические смывы также были отрицательными.

Клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме, в результате которого, учитывая распространенность заболевания и отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой системе, было рекомендовано на первом этапе проведение четырех курсов первого блока периоперационной химиотерапии в режиме Nordic FLOX.

С 16.04. по 31.05.2024 г. пациент получил 4 запланированных курса. Лечение, начиная со второго курса, сопровождалось тромбоцитопенией I степени, потребовавшей редукции дозы оксалиплатина на 20%.

По данным контрольных обследований, после четвертого курса сохраняется стабилизация процесса.

В июле 2024 г. была выполнена лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2. По результатам гистологического исследования операционного материала процесс был рестадирован как ypT2N0(0/30)M0 R0.

Придерживаясь протокола лечения, врачи в дальнейшем провели 4 аналогичных курса второго блока периоперационной химиотерапии.

По состоянию на май 2026 г. пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования процесса.

Клинический случай 3.

Пациентка И., 73 лет, имевшая длительный язвенный анамнез, самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для выполнения гастроскопии в связи с нарастанием болевого синдрома. По данным эзофагогастродуоденоскопии на уровне нижней и средней трети тела желудка была определена массивная язвенно-инфильтративная опухоль, которая распространялась циркулярно по всем стенкам, деформируя и суживая просвет. По данным патогистологического исследования оказалось, что морфологическая картина соответствует низкодифференцированной карциноме желудка, неопределенный тип по P. Lauren. По данным КТ была выявлена регионарная лимфаденопатия без признаков отдаленного метастазирования. При диагностической лапароскопии, произведенной в октябре 2023 г., не обнаружилось визуальных признаков поражения брюшины, цитологические смывы также были отрицательными. В результате был поставлен диагноз: рак тела желудка T3N3aM0 III стадия.

Сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца: безболевого ишемия миокарда на уровне стенокардии напряжения второго функционального

класса. Гипертоническая болезнь III стадии, достигнут целевой уровень АД; степень риска сердечно-сосудистых осложнений IV. Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (тах стеноз 55%). Дополнительно были диагностированы калькулезный холецистит, хронический аутоиммунный тиреоидит, хроническая язвенная болезнь желудка и хронический бронхит курильщика.

Были проведены кардиологические обследования: ЭКГ показала синусовый ритм, ЧСС – 66 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокаду правой ветви левой ножки пучка Гиса и неполную блокаду правой ножки пучка Гиса. Отрицательный зубец T I, AVL, V1-V6.

Стресс-сцинтиграфия миокарда с нагрузкой подтвердила достоверную преходящую ишемию миокарда ЛЖ нижней и нижне-боковой локализации общей площадью порядка 10–15%.

Коронарография позволила установить, что тип коронарного кровоснабжения – левый. Ствол левой коронарной артерии был короткий, но проходимым. Проксимальный сегмент передней нисходящей артерии был сужен до 30–40%, далее наблюдались неровности контуров. Огибающая артерия и ее ветви не были изменены. Правая коронарная артерия была сужена в проксимальном сегменте до 50%, далее не изменена.

Мультидисциплинарная комиссия, учитывая распространенность заболевания и наличие сопутствующей кардиальной патологии, рекомендовала провести пациентке периоперационную химиотерапию в режиме Nordic FLOX.

С 12.11. по 25.12.2023 было проведено 4 курса первого блока; лечение осложнилось развитием синдрома сенсорной токсической полинейропатии II степени, потребовавшего двухкратной редукции дозы оксалиплатина.

Согласно данным обследования, после четвертого курса была отмечена выраженная положительная динамика: на месте опухоли в желудке по ЭГДС определялась рубцовая площадка, и было зафиксировано уменьшение размеров парагастральных лимфатических узлов.

В мае 2024 г. была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. По результатам гистологического исследования операционного материала выяснилось: морфологическая картина соответствовала полному морфологическому регрессу опухоли на фоне терапии – TRG 1 по Mandard, края резекции не имели признаков структурных и воспалительных изменений, а 43 лимфатических узла – признаков метастатического поражения. Процесс был рестадирован как урТ0N0(0/43)M0 R0.

Учитывая сохраняющуюся лекарственно-индуцированную полинейропатию II степени и уже достигнутый эффект, от проведения второго блока было решено воздержаться.

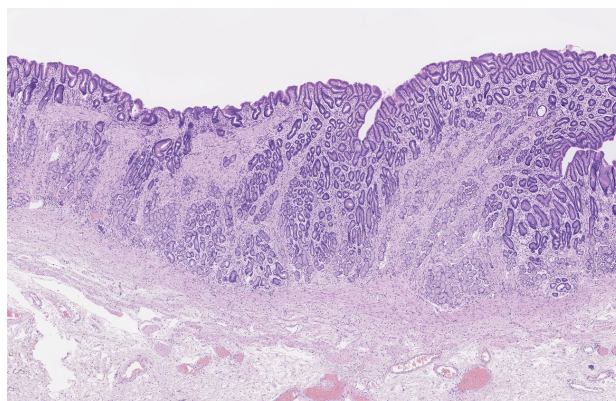


Рис. 1. Биоптат желудка пациента после субтотальной резекции желудка (малое увеличение). Окраска гематоксилин-эозин. Слои желудка четко дифференцируются, отсутствует опухолевая инфильтрация.

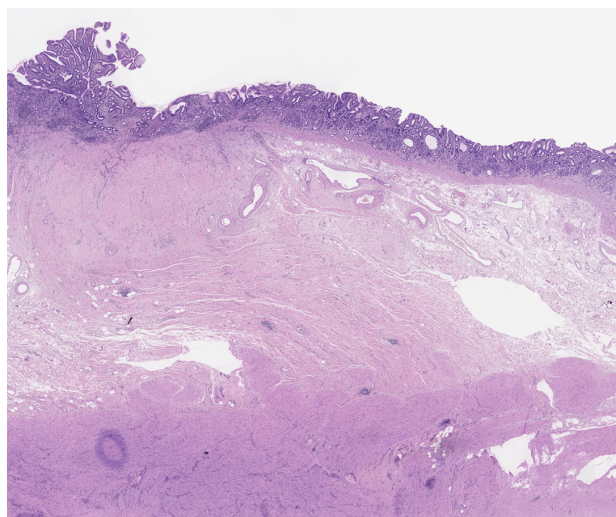


Рис. 2. Биоптат желудка пациента после субтотальной резекции желудка (большое увеличение). Окраска гематоксилин-эозин. Слизистая оболочка и собственная пластинка слизистой оболочки без опухолевой инфильтрации, на месте опухоли виден участок фиброза и небольшое количество регенерирующих желез.

Состояние пациентки наблюдали в течение 1,5 лет, и признаков прогрессирования болезни не было зарегистрировано (табл. 2).

Обсуждение

Рак желудка и пищеводно-желудочного перехода остается одной из наиболее агрессивных онкологических патологий, трудно поддающихся лечению – особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Стандартные схемы химиотерапии, включающие длительные инфузии 5-фторурацила, обладают доказанной эффективностью, но нередко приводят к развитию тяжелой кардиотоксичности, что существенно ограничивает их применение у кардиологически ослабленных больных.

Таблица 2.

Сводная характеристика клинических случаев

Характеристика	Случай 1 (Пациент А.)	Случай 2 (Пациент Б.)	Случай 3 (Пациентка И.)
Возраст, лет	60	69	73
Диагноз	Рак антрального отдела желудка cT3N2M1	Рак тела и антрального отдела желудка cT3N2M0 III ст.	Рак тела желудка T3N3aM0 III ст.
Ключевая кардиальная патология	ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН (ФВ 40–48%), АКШ, стентирование КА	Фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, гипертрофия ЛЖ, ФВ 48–52%	ИБС, безболевого ишемия миокарда (2 ФК), стеноз КА до 50%
Режим лечения	Nordic FLOX (9 курсов, первая линия)	Nordic FLOX (4+4 курса, периперационно)	Nordic FLOX (4 курса, первый блок периперационно)
Противоопухолевый эффект	Стабилизация; контроль болезни 16 мес	Стабилизация; ypT2N0(0/30)M0 R0	Полный морфологический регресс (TRG 1); ypT0N0(0/43)M0 R0
Токсичность (не кардиальная)	Тошнота II ст., гепатотоксичность I ст.	Тромбоцитопения I ст. – редукция оксалиплатина на 20%	Периферическая нейропатия II ст – двукратная редукция оксалиплатина
Кардиотоксичность 5-ФУ	Нет	Нет	Нет
Исход (на момент публикации)	Прогрессирование (кости, 16 мес), вторая линия Nordic FLOX	Живет без прогрессирования более одного года	Живет без прогрессирования 1,5 года

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарная артерия; ФК – функциональный класс; TRG – степень лечебного патоморфоза (Tumor Regression Grade).

В проспективное исследование М. De Forni et al. было включено 644 пациента, получавших химиотерапию на основе 5-ФУ или капецитабина. Кардиотоксические реакции были зарегистрированы у 26 пациентов (4,03%), причем наибольшая частота осложнений отмечалась при непрерывной инфузии 5-ФУ по сравнению с другими режимами (6,7% vs 2,3%; $p < 0,012$). Особенно высокий риск был выявлен при пятидневной инфузии 5-ФУ с лейковорином по сравнению с аналогичным режимом без лейковорина (12,5% vs 5,3%; $p < 0,027$) [4].

В другом анализе тех же авторов, на сей раз ретроспективном, были описаны 13 случаев кардиотоксичности у пациентов, получавших непрерывную инфузию 5-ФУ в комбинации с лейковорином в течение 96–120 часов. У 92,3% пациентов симптомы возникли уже во время проведения первого курса, а у 38,5% развился кардиогенный шок, в 23,1% случаев – с летальным исходом [5].

Эти данные находят подтверждение в систематическом обзоре J.D. Sara et al., в котором обобщались имеющиеся сведения о кардиотоксичности фтор-

пиримидинов. Согласно этому обзору, при инфузионных режимах 5-ФУ и при приеме капецитабина частота кардиотоксических осложнений составляет 3–9%, тогда как при болюсном введении не превышает 3% [6]. Таким образом, способ введения 5-ФУ напрямую влияет на риск развития кардиоваскулярных осложнений.

Клинически значимая кардиотоксичность 5-ФУ – осложнение, которое тяжело диагностировать, поскольку оно часто маскируется под типичные ангинозные боли. Согласно современным данным, ведущим патогенетическим механизмом развития ишемии миокарда, ассоциированной с применением 5-фторурацила, является коронарный вазоспазм. У пациентов с вазоспастическими реакциями могут наблюдаться характерные электрокардиографические изменения, включая подъем сегмента ST, а также биохимические признаки повреждения миокарда с повышением уровня тропонинов, даже если гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий отсутствует по данным ангиографии или КТ-коронарографии [7]. Патогенетически вазоспа-

стические реакции могут быть обусловлены как эндотелий-зависимыми механизмами (дисфункция эндотелия), так и эндотелий-независимыми (первичная дисфункция гладкомышечных клеток).

Необходимо подчеркнуть важность дифференциальной диагностики между атеросклеротическим поражением коронарных артерий и вазоспастическими реакциями при оценке кардиотоксичности, вызванной 5-фторурацилом. Многочисленные клинические наблюдения подтверждают, что у пациентов с кардиотоксичностью, индуцированной 5-ФУ, при коронарографии, как правило, не выявляется значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. В отдельных случаях вазоспазм коронарных артерий удавалось визуализировать непосредственно во время ангиографического исследования; аналогичные вазоконстрикторные реакции наблюдались и в брахиальных артериях сразу после введения 5-ФУ [8].

Экспериментальные исследования *in vitro* на изолированных кольцах аорты кроликов продемонстрировали дозозависимый вазоконстрикторный ответ на воздействие 5-фторурацила при сохраненной способности сосудистой стенки к релаксации под действием ацетилхолина [9]. Эти данные свидетельствуют о преимущественном нарушении функции гладкомышечных клеток при сохранной эндотелиальной функции. Клинические наблюдения подтверждают эти экспериментальные данные: регистрировалась вазоконстрикция брахиальных артерий после введения 5-ФУ [10], отмечались случаи развития ангинозного синдрома с характерными изменениями на ЭКГ [11], наблюдались эпизоды ишемии миокарда без визуализации коронарного вазоспазма [12].

Полученные результаты подтверждают ключевую роль нарушения функции гладкомышечных клеток в патогенезе 5-ФУ-индуцированного коронарного вазоспазма. При этом важно отметить, что данные изменения могут развиваться уже при первом введении препарата, что подчеркивает необходимость

тщательного мониторинга пациентов с самого начала химиотерапии.

Представленная серия случаев демонстрирует, что режим Nordic FLOX может применяться у пациентов, у которых раку желудка сопутствует тяжелая сердечно-сосудистая патология. Ни в одном из трех случаев кардиотоксичности, связанной с 5-ФУ, зафиксировано не было; у всех пациентов был достигнут контроль опухолевого роста, а в одном случае – полный морфологический регресс (TRG 1 по Mandard), подтвержденный при гистологическом исследовании операционного материала.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающих, что болюсное введение 5-ФУ ассоциировано с меньшей частотой кардиотоксичности по сравнению с пролонгированными инфузиями. Это объясняется фармакокинетическими особенностями препарата: короткий период полувыведения при болюсном введении снижает кумулятивный токсический эффект на миокард и коронарные сосуды. Однако несмотря на обнадеживающие предварительные данные, необходимо учитывать ограничения настоящего исследования, связанные с малым размером выборки и отсутствием долгосрочного наблюдения за пациентами. Для окончательного подтверждения безопасности и эффективности Nordic FLOX при раке желудка требуются более масштабные клинические испытания.

Ограничениями настоящей работы являются малое число наблюдений и ретроспективный дизайн, исключающие возможность статистического анализа. Тем не менее отсутствие кардиальных событий у всех трех пациентов с исходно высоким кардиоваскулярным риском позволяет рассматривать Nordic FLOX как обоснованную альтернативу инфузионным платино-фторпиримидиновым режимам в данной субпопуляции. Для подтверждения эффективности и безопасности схемы при раке желудка необходимы проспективные исследования с формализованным

Таблица 3.

Сравнение эффективности болюсных и непрерывных введений 5-ФУ

Параметр	Непрерывная инфузия 5-ФУ	Болюсное введение 5-ФУ
Общая выживаемость	Сопоставима (различия статистически не значимы)	Сопоставима
Выживаемость без прогрессирования	Незначимо выше или сопоставима	Незначимо ниже или сопоставима
Объективный ответ	Выше (за счет постоянной экспозиции препарата)	Ниже
Кардиотоксичность	3–9% (риск вазоспазма пропорционален длительности инфузии)	<3% (короткий T _{1/2} снижает кумулятивный эффект на миокард)
Гематологическая токсичность	Ниже (нейтропения или тромбоцитопения I–II ст.)	Выше (пиковые концентрации → чаще нейтропения)

кардиологическим мониторингом. Отсутствие кардиотоксичности у вышеуказанных пациентов с исходно высоким кардиоваскулярным риском (ФВ ЛЖ 40–52%, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий) согласуется с данными J.D. Sara et al., указывающими на снижение риска вазоспазма при болюсном введении 5-ФУ [6].

Заключение

Представленный клинический опыт свидетельствует о том, что режим Nordic FLOX может рассматриваться как обоснованная терапевтическая опция у пациентов, больных раком желудка и имеющих отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Во

всех трех наблюдениях удалось избежать кардиотоксических осложнений, ассоциированных с инфузионными формами 5-фторурацила, при этом был достигнут контроль заболевания, а в одном случае задокументирован полный патоморфологический регресс. Полученные данные носят предварительный характер ввиду малого числа наблюдений, однако они создают основания для более широкого изучения болюсных схем в персонализированном подходе к ведению «кардиологических» онкологических пациентов. Дальнейшая валидация подхода требует проспективных исследований с формализованным кардиомониторингом и оценкой отдаленных онкологических исходов.

Список литературы

1. Богатырева Л.Р. Кардиотоксичность фторпиримидинов: патогенез, факторы риска и тактика ведения / Л.Р. Богатырева, С.А. Тюляндин С.А., А.А. Трякин и соавт. // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 6–7. – С. 81–89.
2. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 301–308.
3. Tveit K.M. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study / K.M. Tveit, T. Guren, B. Glimelius, P. Pfeiffer et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 1755–1762.
4. de Forni M. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study / M. de Forni, M.C. Malet-Martino, P. Jaillais, R.E. Shubinski et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1992. – Vol. 10, № 11. – P. 1795–1801.
5. de Forni M. Cardiotoxicité du 5-fluorouracile perfusion intraveineuse continue: étude clinique, prévention, physiopathologie. A propos d'une série de 13 cas / M. de Forni, R. Bugat, F. Sorbette, M. Delay et al. // *Bull Cancer*. – 1990. – Vol. 77, № 5. – P. 429–438.
6. Sara J.D. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review / J.D. Sara, J. Kaur, R. Khodadad, M. Rehman et al. // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1–14.
7. Tajik R. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries / R. Tajik, H. Saadat, M. Taberkhanti et al. // *The American Heart Hospital Journal*. – 2010. – Vol. 8. – E111–E112.
8. Salepci T. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions but does not increase angiotensin II levels / T. Salepci, M. Seker, H. Uyarel et al // *Medical Oncology*. – 2010. – Vol. 27. – P. 416–420.
9. Burger A.J. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm / A.J. Burger, S. Mannino // *American Heart Journal*. – 1987. – Vol. 114. – P. 433–436.
10. Sudhoff T. 5-Fluorouracil induces arterial vasocontractions / T. Sudhoff, M.D. Enderle, M. Pablke et al. // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol. 15. – P. 661–664.
11. Lopez J.A. Effect of early and advanced atherosclerosis on vascular responses to serotonin, thromboxane A2, and ADP / J.A. Lopez, M.L. Armstrong, D.J. Piegors et al. // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P. 698–705.
12. Mizuno Y. A case of 5-fluorouracil cardiotoxicity simulating acute myocardial infarction / Y. Mizuno, Y. Hokamura, T. Kimura et al. // *Japanese Circulation Journal*. – 1995. – Vol. 59. – P. 303–307.

References

1. [Bogatyreva L.R., Tyulyandin S.A., Tryakin A.A., et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: pathogenesis, risk factors, and management. *Farmateka*. 2023; 30(6-7): 81-89. (In Russ)] Doi: 10.18565/pharmateka.2023.6-7.81-89.
2. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Jan; 16(1): 301-308. Doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.301.
3. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B., Pfeiffer P., Sorbye H., Pyrhonen S., Sigurdsson F., Kure E., Ikdahl T., Skovlund E., Fokstuen T., Hansen F., Hofslie E., Birkemeyer E., Johnsson A., Starkhammar H., Yilmaz M.K., Keldsen N., Erdal A.B., Dajani O., Dahl O., Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012 May 20; 30(15): 1755-1762. Doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915. PMID:22473155.
4. de Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P., Shubinski R.E., Bachaud J.M., Lemaire L., Canal P., Chevreau C., Carrié D., Soulié P., et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992 Nov; 10(11): 1795-1801. Doi: 10.1200/JCO.1992.10.11.1795.

5. de Forni M., Bugat R., Sorbette F., Delay M., Bachaud J.M., Chevreau C. Cardiotoxicité du 5-fluorouracile perfusion intraveineuse continue: étude clinique, prévention, physiopathologie. A propos d'une série de 13 cas. Bull Cancer. 1990; 77(5): 429-438. PMID:2205312.
6. Sara J.D., Kaur J., Khodadadi R., Rehman M., Lobo R., Chakrabarti S., Herrmann J., Lerman A., Grothey A. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol. 2018 Jun 18; 10: 1758835918780140. Doi: 10.1177/1758835918780140. PMID: 29977352; PMCID: PMC6024329.
7. Tajik R., Saadat H., Taberkhani M., et al. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. Am Heart Hosp J. 2010; 8: E111-E112.
8. Salepci T., Seker M., Uyarel H., et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions but does not increase angiotensin II levels. Med Oncol. 2010; 27: 416-420.
9. Burger A.J., Mannino S. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. Am Heart J. 1987; 114: 433-436.
10. Sudhoff T., Enderle M.D., Pablke M., et al. 5-Fluorouracil induces arterial vasocontractions. Ann Oncol. 2004; 15: 661-664.
11. Lopez J.A., Armstrong M.L., Piegors D.J., et al. Effect of early and advanced atherosclerosis on vascular responses to serotonin, thromboxane A2, and ADP. Circulation. 1989; 79: 698-705.
12. Mizuno Y., Hokamura Y., Kimura T., et al. A case of 5-fluorouracil cardiotoxicity simulating acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 1995; 59: 303-307.