



© Н.Н. Семенов, Л.Г. Жукова, Д.А. Зарьянов

## Адьювантная химиотерапия протоковой аденокарциномы поджелудочной железы режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX: нежелательные явления и отдаленные результаты

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Nikolai N. Semenov, Liudmila G. Zhukova, Dmitry A. Zaryanov

## Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with GEMCAP and mFOLFIRINOX Regimens: Adverse Events and Long-Term Outcomes

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Адьювантная химиотерапия остается стандартом лекарственного лечения аденокарциномы поджелудочной железы после проведения радикальной операции. Необходима оценка эффективности и токсичности наиболее распространенных режимов адьювантной химиотерапии с целью достижения наилучших результатов лечения.

**Цель.** Сравнение токсичности режимов адьювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и их влияния на отдаленные результаты.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 128 пациентов (GEMCAP: n = 60; mFOLFIRINOX: n = 68) после радикальной операции. Оценивались побочные эффекты, дозовая интенсивность, трехлетняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

**Результаты.** При использовании режима GEMCAP чаще наблюдалась нейтропения III–IV ст. (45 % vs 27,9 %, p = 0,06), при mFOLFIRINOX — диарея II–III ст. (20,6 % vs 0 %, p < 0,01), и повышение АЛТ/АСТ (20,6 % vs 3,3 %, p = 0,006). Трехлетняя БРВ была выше для mFOLFIRINOX (36 % vs 19 %, p = 0,03), ОВ — 68 % vs 52 % (p = 0,07). Снижение доз гемцитабина в GEMCAP ухудшало БРВ (трехлетняя БРВ составила 27 % без снижения доз vs 6 % при их снижении, p = 0,02), тогда как редукция иринотекана в mFOLFIRINOX не влияла на результаты (p > 0,05). БРВ пациентов с индексом гемоглобина, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов (HALP) более или равно 48,8 составила, в среднем, 29,8 мес., при HALP менее 48,8–15,7 мес. (p = 0,024).

**Выводы.** Режим mFOLFIRINOX демонстрирует лучшие показатели выживаемости, но ассоциирован с более высокой гепатотоксичностью и диареей. Снижение дозы иринотекана (до 130 мг/м<sup>2</sup>) в mFOLFIRINOX может улучшить переносимость без ущерба эффективности. Для GEMCAP соблюдение дозовой интенсивности критично для достижения оптимальной БРВ. Также показано, что пациенты с низким уровнем HALP имели значимо меньшую БРВ.

**Ключевые слова:** аденокарцинома поджелудочной железы; адьювантная химиотерапия; FOLFIRINOX; GEMCAP

**Introduction.** Adjuvant chemotherapy remains the standard of care for pancreatic adenocarcinoma following radical surgery. It is necessary to evaluate the efficacy and toxicity of the most common adjuvant chemotherapy regimens to achieve optimal treatment outcomes.

**Aim.** To compare the toxicity profiles of adjuvant chemotherapy regimens GEMCAP and mFOLFIRINOX for pancreatic ductal adenocarcinoma and assess their impact on long-term outcomes.

**Materials and Methods.** Retrospective analysis of 128 patients (GEMCAP: n=60; mFOLFIRINOX: n=68) after radical surgery. Adverse events, dose intensity, 3-year relapse-free survival (RFS), and overall survival (OS) were evaluated.

**Results.** The GEMCAP regimen was associated with a higher incidence of grade III–IV neutropenia (45 % vs 27.9 %, p=0.06), while mFOLFIRINOX was associated with more grade II–III diarrhea (20.6 % vs 0 %, p<0.01) and elevated ALT/AST levels (20.6 % vs 3.3 %, p=0.006). Three-year RFS was superior for the mFOLFIRINOX group (36 % vs 19 %, p=0.03). OS showed a trend favoring mFOLFIRINOX (68 % vs 52 %, p=0.07). Gemcitabine dose reduction in the GEMCAP regimen significantly worsened RFS (3-year RFS: 27 % without dose reduction vs 6 % with dose reduction, p=0.02), whereas irinotecan dose reduction in the mFOLFIRINOX regimen did not affect outcomes (p>0.05). RFS for patients with a hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score  $\geq 48.8$  was significantly longer (median 29.8 months) compared to those with a HALP score <48.8 (median 15.7 months, p=0.024).

**Conclusion.** mFOLFIRINOX offers superior survival but higher hepatotoxicity and diarrhea. Reducing the irinotecan dose (to 130 mg/m<sup>2</sup>) in mFOLFIRINOX may improve tolerability without compromising efficacy. Maintaining dose intensity is critical for achieving optimal RFS in GEMCAP. Furthermore, patients with a low HALP score had significantly shorter RFS.

**Keywords:** pancreatic adenocarcinoma; adjuvant chemotherapy; FOLFIRINOX; GEMCAP

Для цитирования: Семенов Н.Н., Жукова Л.Г., Зарьянов Д.А. Адьювантная химиотерапия протоковой аденокарциномы поджелудочной железы режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX: нежелательные явления и отдаленные результаты. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 97-107.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2421>

For Citation: Nikolai N. Semenov, Liudmila G. Zhukova, Dmitry A. Zaryanov. Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with GEMCAP and mFOLFIRINOX Regimens: Adverse Events and Long-Term Outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 97-107.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2421>

✉ Контакты: Зарьянов Дмитрий Альбертович, [dmitry.zaryanov@yandex.ru](mailto:dmitry.zaryanov@yandex.ru)

## Введение

На сегодняшний день признанными режимами адьювантной химиотерапии при протоковом раке поджелудочной железы являются комбинации гемцитабина и капецитабина (режим GEMCAP) и комбинация иринотекана, оксалиплатина, кальция фолината и 5-фторурацила (режим mFOLFIRINOX).

Режим GEMCAP показал свое преимущество перед гемцитабином по результатам исследования ESPAC4, включившим 730 пациентов, и опубликованным в 2017 г. [1]. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 13,9 и 13,1 мес. ( $p = 0,082$ ), трехлетняя БРВ — 23,8 % и 20,9 % соответственно.

В 2024 г. были опубликованы отдаленные результаты по общей выживаемости [2]. В группе пациентов, получавших химиотерапию GEMCAP она составила 31,6 мес., в группе гемцитабина — 28,4 мес. (OR = 0,83, 95 % ДИ: 0,71–0,98,  $p = 0,031$ ).

При оценке интенсивности и побочных эффектов в группе GEMCAP было показано, что 46 % пациентов не закончили все шесть курсов запланированной терапии. Из них 47 % — в связи с токсичностью, 10 % — в связи с прогрессированием (в группе гемцитабина таковых оказалось 25 %), остальные по другим причинам, в т. ч. и в связи с отказом от продолжения (12 %).

Среди пациентов, получавших химиотерапию в режиме GemCap, были зафиксированы следующие побочные эффекты III–IV ст.: нейтропения — 40,8 %, ладонно-подошвенный синдром — 7,1 %, астения — 5,2 %, диарея — 4,1 %, тромбоцитопения — 1,9 %, анемия — 1,9 %, повышение АЛТ/АСТ отмечено в 0,4 % случаев [1].

Режим mFOLFIRINOX продемонстрировал преимущество перед химиотерапией гемцитабином в исследовании PRODIGE 24–ACCORD, включавшем 493 пациента и опубликованном в 2018 г. [3]. Особенностью исследования была модификация режима после включения 162 пациентов в связи с высокой частотой побочных эффектов. Доза иринотекана была уменьшена со 180 мг/м<sup>2</sup> до 150 мг/м<sup>2</sup>. Медиана БРВ составила 21,6 мес. ( $p < 0,001$ ), трехлетняя БРВ — 39,7 %. Важно отметить, что редукция дозы иринотекана до 150 мг/м<sup>2</sup> не привела к ухудшению БРВ (OR 0,97; 95 % ДИ 0,67–1,4;  $p = 0,87$ ).

Отдаленные результаты с оценкой общей выживаемости были опубликованы в 2022 г. [4]. Общая выживаемость составила 53,5 мес. при химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX и 35,5 мес. при химиотерапии гемцитабином (OR 0,68; 95 % ДИ 0,54–0,85;  $p = 0,001$ ). При оценке интенсивности и побочных эффектов в группе mFOLFIRINOX было показано, что все 12 запланированных курсов были проведены у 67,2 %, в то время как интенсивность дозы в 80 % и выше была у 33,6 % пациентов, у 62,6 % проводилась хотя бы одна редукция дозы иринотекана, у 55,5 % — оксалиплатина и у 34,0 % — 5-фторурацила. Были зафиксированы следующие побочные эффекты III–IV ст. (помимо прочих): нейтропения — 28,4 %, диарея — 18,6 %, астения — 11 %, периферическая нейропатия — 9,3 %, тошнота — 5,5 %, повышение АЛТ/АСТ — 4,2 %, анемия — 3,4 %, тромбоцитопения — 1,3 %. В обоих исследованиях Г-КСФ профилактически не применялись.

Представляется важным сопоставить побочные эффекты двух рекомендованных режимов адьювантной химиотерапии (GEMCAP и mFOLFIRINOX) в условиях реальной клинической практики, оценить влияние развития токсичности и дозовой интенсивности на отдаленные результаты.

**Цели исследования.** Первичная: сравнить спектр побочных эффектов при проведении адьювантной химиотерапии режимами GEMCAP и mFOLFIRINOX в условиях реальной клинической практики.

Вторичные: оценить трехлетнюю безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) в зависимости от режима адьювантной химиотерапии; оценить влияние побочных эффектов и интенсивности доз препаратов на безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) выживаемость.

## Материалы и методы

Из регистра ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ было выбрано 128 пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, которым была выполнена радикальная операция и проведена адьювантная химиотерапия.

Основным условием отбора была возможность максимально проследить побочные эффекты во время проведения химиотерапии.

Режим GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в. в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед, всего шесть циклов) получали 60 пациентов.

Режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в, иринотекан — 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, кальция фолиат — 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, 5-фторурацил — 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в, 46 ч, каждые 2 нед, всего 12 циклов) получали 68 пациентов.

Нутритивные и воспалительные индексы (рассчитывались перед началом адъювантной химиотерапии): NLR — neutrophil to lymphocyte ratio (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR — platelet to lymphocyte ratio (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), PNI — prognostic nutritional index (прогностический нутриционный индекс), HALP — hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet score (шкала гемоглобин, альбумин, лимфоциты, тромбоциты) рассчитывались по следующим формулам:

NLR: нейтрофилы (x10<sup>9</sup>/л) ÷ лимфоциты (x10<sup>9</sup>/л)

PLR: тромбоциты (x10<sup>9</sup>/л) ÷ лимфоциты (x10<sup>9</sup>/л)

PNI: [альбумин (г/л) × 10] + [0.005 × лимфоциты (x10<sup>9</sup>/л)]

HALP: [гемоглобин (г/л) × альбумин (г/л) × лимфоциты x10<sup>9</sup>/л] ÷ [тромбоциты (x10<sup>9</sup>/л)]

*Статистический анализ.* Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics, версия 26.

Средние величины сравнивались t-критерием для независимых переменных с использованием критерия Ливиня. Непараметрические данные анализировались с использованием теста  $\chi^2$  или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Точки отсечения для нутритивных и воспалительных шкал оценивались с использованием ROC анализа.

Выживаемость рассчитывалась методом Каплана — Майера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Безрецидивная выживаемость (БРВ) исчислялась как время от начала адъювантной химиотерапии до прогрессирования заболевания, смерти или последнего наблюдения, а ОВ — до даты смерти или последнего наблюдения.

Характеристика пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Показано, что группа пациентов, получавших адъювантную химиотерапию в режиме GEMCAP была старше и с более выраженной анемией (хотя I–II степень анемии встречалась одинаково часто).

С учетом того, что в исследовании PRODIGE 24–ACCORD [3] удаление более 20 ЛУ значимо влияло на частоту диареи, мы также включили эту характеристику. Однако по этому признаку группы оказались сопоставимы.

Также группы были сопоставимы по соматическому статусу, индексу массы тела, объему хирургического вмешательства, морфологическим характеристикам.

Интересно, что при более раннем начале адъювантной химиотерапии чаще назначался режим GEMCAP.

Также можно отметить высокую частоту R0 резекций в обеих группах.

## Результаты

*Характеристика побочных эффектов при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX*

Оценивая частоту и выраженность побочных эффектов были получены следующие результаты (табл. 2).

ГКСФ профилактически получали 0 и 33 % больных, остальные не получали или получали по факту развития нейтропении (8,3 % и 7,4 % пациентов соответственно).

Необходимо отметить, что если лабораторные отклонения установить достаточно несложно, то анамнестические (частота развития диареи, нейропатии, астения) может вызывать сомнения (особенно в амбулаторном режиме GEMCAP).

Тем не менее, нейтропения III–IV степени развивалась на фоне химиотерапии GEMCAP почти в 1,5 раза чаще (интересно, что на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX нейтропения III–IV степени без профилактики развивалась у 28,1 %, а с первичной профилактикой — у 30,3 %). При этом фебрильная нейтропения наблюдалась у одного пациента, получавшего химиотерапию в режиме mFOLFIRINOX. Анемия развивалась одинаково часто, нарушения печеночной функции и диарея чаще отмечались на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX.

Важно отметить, что частота диареи II–III степени зависела от числа удаленных ЛУ при первичной операции. При удалении более 20 ЛУ она отмечалась в два раза чаще, чем при меньшем числе (17,5 % против 8,5 %,  $p = 0,25$ ). Тромбоцитопения чаще отмечалась на фоне химиотерапии в режиме GEMCAP.

В схеме GEMCAP редукция дозы гемцитабина на 25 % наблюдалась у 30 % пациентов, а на 50 % — у 6,7 %. Для капецитабина в той же схеме редукция на 25 % составила 15 %, а на 50 % — 5 %. В схеме mFOLFIRINOX редукция дозы иринотекана на 25 % зафиксирована у 27,9 % пациентов, а на 50 % — у 2,0 %.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p
<b>Антропометрические</b>			
Мужчины	25 (41,7 %)	29 (42,6 %)	1
Возраст (лет)	66,7 (44,8–73,7)	60,0 (27,4–77,3)	< 0,001
> 65 лет	35 (58,3 %)	24 (35,3 %)	0,013
ECOG			
0	8 (13,3 %)	5 (7,4 %)	0,38
1	44 (73,3 %)	55 (80,9 %)	0,4
2	3 (5,0 %)	5 (7,4 %)	0,72
Неизвестно	5 (8,1 %)	3 (4,4 %)	0,47
ИМТ (среднее)	24	23,3	0,91
< 18,5	2 (3,3 %)	4 (5,9 %)	0,68
18,5–25	33 (55 %)	41 (60,3 %)	0,59
> 25	19 (31,7 %)	19 (27,9 %)	0,85
Неизвестно	6 (10 %)	4 (5,9 %)	0,51
Изменение веса (по сравнению с предоперационным)			
Снижение < 10 %	25 (62,5 %)	49 (79 %)	0,07
Снижение 10–20 %	12 (30,0 %)	10 (16,1 %)	0,14
Снижение > 20 %	3 (7,5 %)	3 (4,8 %)	0,67
Неизвестно	20 (33,3 %)	6 (8,8 %)	< 0,001
Время от операции до начала химиотерапии			
< 1 мес.	14 (23,3 %)	4 (5,9 %)	0,005
1–2 мес.	37 (61,7 %)	47 (69,1 %)	0,45
> 2 мес.	9 (15 %)	16 (23,5 %)	0,27
<b>Лабораторные</b>			
СА 19-9 > 37 МЕ/мл	3/36 (8,3 %)	7/54 (13 %)	0,74
Гемоглобин (среднее, г/л)	117,2	123,8	0,008
Анемия I-II степени	21/41 (51,2%)	22/63 (34,9%)	0,11
<b>Воспалительные и нутритивные индексы</b>			
NLR (среднее)	1,74	2,29	0,283
PLR (среднее)	138,0	150,6	0,59
PNI (среднее)	3,51	3,55	0,029
HALP (среднее)	36,5	42,6	0,39
<b>Хирургические</b>			
Тип операции			
ПДР	44 (73,3 %)	53 (77,9 %)	0,68
ДР	12 (20,0 %)	11 (16,2 %)	0,65
ПЭ	4 (6,7 %)	4 (5,3 %)	1
Доступ			
Открытый	28 (46,7 %)	23 (33,8 %)	0,19
Мининвазивный	32 (53,3 %)	45 (66,2 %)	0,15
Резекция сосудов	7 (11,7 %)	6 (8,8 %)	0,77
<b>Морфологические</b>			
pT			
1	13 (21,7 %)	5 (7,4 %)	0,04
2	37 (61,7 %)	50 (73,5 %)	0,19
3	10 (16,7 %)	13 (19,1 %)	0,82
1–2	50 (83,3 %)	55 (80,9 %)	0,82
pN			
0	22 (36,7 %)	15 (22,1 %)	0,08
1	30 (50,0 %)	29 (42,6 %)	0,48
2	8 (13,3 %)	24 (35,3 %)	0,007
Исследование < 12 ЛУ	16 (26,7 %)	8 (11,8 %)	0,04
Лимфодиссекция > 20 ЛУ	26 (43,3 %)	39 (57,4 %)	0,16
R0	52 (86,7 %)	50 (73,5 %)	0,08
V0	27 (45,0 %)	22 (32,4 %)	0,15
L0	18 (30,0 %)	13 (19,1 %)	0,21
Pn0	6 (10,0 %)	3 (4,4 %)	0,3
Метастатические/исследованные ЛУ, < 0,1 (при N+)	13 (21,7 %)	24 (35,3 %)	0,13
Степень дифференцировки			
1–2	60 (100 %)	68 (100 %)	1

ПДР — панкреато-дуоденальная резекция, ДР — дистальная резекция, ПЭ — панкреатэктомия.

**Table 1. Patient baseline characteristics**

Characteristic	GEMCAP (n=60)	mFOLFIRINOX (n=68)	p-value
<b>Anthropometric</b>			
Male	25 (41.7 %)	29 (42.6 %)	1
Age (years)	66.7 (44.8–73.7)	60.0 (27.4–77.3)	< 0.001
≥ 65	35 (58.3 %)	24 (35.3 %)	0.013
ECOG			
0	8 (13.3 %)	5 (7.4 %)	0.38
1	44 (73.3 %)	55 (80.9 %)	0.4
2	3 (5.0 %)	5 (7.4 %)	0.72
Unknown	5 (8.1 %)	3 (4.4 %)	0.47
BMI (mean)	24	23.3	0.91
<18,5	2 (3.3%)	4 (5.9 %)	0.68
18.5-25	33 (55%)	41 (60.3 %)	0.59
>25	19 (31.7%)	19 (27.9 %)	0.85
Unknown	6 (10%)	4 (5.9 %)	0.51
Weight loss (compared to preoperative)			
< 10 %	25 (62.5 %)	49 (79 %)	0.07
10–20 %	12 (30.0 %)	10 (16.1 %)	0.14
> 20 %	3 (7.5 %)	3 (4.8 %)	0.67
Unknown	20 (33.3 %)	6 (8.8 %)	< 0.001
Time from surgery to chemotherapy start			
< 1 mo	14 (23.3 %)	4 (5.9 %)	0.005
1–2 mo	37 (61.7 %)	47 (69.1 %)	0.45
> 2 mo	9 (15 %)	16 (23.5 %)	0.27
<b>Laboratory</b>			
CA 19-9 >37 U/mL	3/36 (8.3 %)	7/54 (13 %)	0.74
Hemoglobin, g/L, mean	117.2	123.8	0.008
Anemia grade I-II	21/41 (51.2 %)	22/63 (34.9 %)	0.11
<b>Inflammatory and Nutritional Indices</b>			
NLR (mean)	1.74	2.29	0.283
PLR (mean)	138.0	150.6	0.59
PNI (mean)	3.51	3.55	0.029
HALP (mean)	36.5	42.6	0.39
<b>Surgical</b>			
Type of surgery			
PDR	44 (73.3 %)	53 (77.9 %)	0.68
DR	12 (20.0 %)	11 (16.2 %)	0.65
PE	4 (6.7 %)	4 (5.3 %)	1
Approach			
Open	28 (46.7 %)	23 (33.8 %)	0.19
Minimally invasive	32 (53.3 %)	45 (66.2 %)	0.15
Vascular resection	7 (11.7 %)	6 (8.8 %)	0.77
<b>Morphological</b>			
pT			
1	13 (21.7 %)	5 (7.4 %)	0.04
2	37 (61.7 %)	50 (73.5 %)	0.19
3	10 (16.7 %)	13 (19.1 %)	0.82
1–2	50 (83.3 %)	55 (80.9 %)	0.82
pN			
0	22 (36.7 %)	15 (22.1 %)	0.08
1	30 (50.0 %)	29 (42.6 %)	0.48
2	8 (13.3 %)	24 (35.3 %)	0.007
LN <sub>s</sub> examined < 12	16 (26.7 %)	8 (11.8 %)	0.04
LN <sub>s</sub> dissection ≥ 20	26 (43.3 %)	39 (57.4 %)	0.16
R <sub>0</sub>	52 (86.7 %)	50 (73.5 %)	0.08
V <sub>0</sub>	27 (45.0 %)	22 (32.4 %)	0.15
L <sub>0</sub>	18 (30.0 %)	13 (19.1 %)	0.21
Pn <sub>0</sub>	6 (10.0 %)	3 (4.4 %)	0.3
Metastatic/examined LNR, ≤ 0,1 (for N+)	13 (21.7 %)	24 (35.3 %)	0.13
Differentiation grade 1–2	60 (100 %)	68 (100 %)	1

PDR — pancreaticoduodenal resection, DR — distal resection, PE — pancreatectomy.

**Таблица 2. Побочные эффекты при проведении адъювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX**

Побочные эффекты	Степень	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p
Анемия	II–III ст.	17 (28,3 %)	20 (29,4 %)	1
Нейтропения	III–IV ст.	27 (45 %)	19 (27,9 %)	0,06
Тромбоцитопения	II–III ст.	7 (11,7 %)	1 (1,5 %)	0,02
Повышение АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (3,3 %)	14 (20,6 %)	0,006
Повышение креатинина	I–II ст.	0	0	1
Нейропатия	I–II ст.	0	4 (5,9 %)	0,12
Диарея	II–III ст.	0	14 (20,6 %)	< 0,001
Астения	II–III ст.	8 (13,3 %)	16 (23,5 %)	0,18

**Table 2. Adverse events during adjuvant chemotherapy with GEMCAP and mFOLFIRINOX**

Adverse Event	Grade	GEMCAP (n = 60)	mFOLFIRINOX (n = 68)	p-value
Anemia	II–III	17 (28.3 %)	20 (29.4 %)	1
Neutropenia	III–IV	27 (45 %)	19 (27.9 %)	0.06
Thrombocytopenia	II–III	7 (11.7 %)	1 (1.5 %)	0.02
ALT/AST elevation	II–III	2 (3.3 %)	14 (20.6 %)	0.006
Creatinine elevation	I–II	0	0	1
Neuropathy	I–II	0	4 (5.9 %)	0.12
Diarrhea	II–III	0	14 (20.6 %)	< 0.001
Asthenia	II–III	8 (13.3 %)	16 (23.5 %)	0.18

**Таблица 3. Побочные эффекты и частота редукции доз при проведении адъювантной химиотерапии GEMCAP и mFOLFIRINOX у пациентов старше 65 лет**

Побочные эффекты	Степень	GEMCAP (n = 35)	mFOLFIRINOX (n = 24)	p
Анемия	II–III ст.	12 (34,3 %)	7 (29,2 %)	0,78
Нейтропения	III–IV ст.	15 (42,9 %)	8 (33,3 %)	0,59
Тромбоцитопения	II–III ст.	3 (8,6 %)	0	0,26
Повышение АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (5,7 %)	5 (20,8 %)	0,1
Повышение креатинина	I–II ст.	0	0	1
Нейропатия	I–II ст.	0	2 (8,3 %)	0,16
Диарея	II–III ст.	0	5 (20,8 %)	< 0,001
Астения	II–III ст.	6 (17,1 %)	9 (37,5 %)	0,13
Редукция доз	75–50 %	14 (40 %)	8 (33,3 %)	0,78

**Table 3. Adverse Events and dose reduction frequency during adjuvant chemotherapy with GEMCAP and mFOLFIRINOX in patients >65 years**

Adverse Event	Grade	GEMCAP (n = 35)	mFOLFIRINOX (n = 24)	p-value
Anemia	II–III	12 (34.3 %)	7 (29.2 %)	0.78
Neutropenia	III–IV	15 (42.9 %)	8 (33.3 %)	0.59
Thrombocytopenia	II–III	3 (8.6 %)	0	0.26
ALT/AST elevation	II–III	2 (5.7 %)	5 (20.8 %)	0.1
Creatinine elevation	I–II	0	0	1
Neuropathy	I–II	0	2 (8.3 %)	0.16
Diarrhea	II–III	0	5 (20.8 %)	< 0.001
Asthenia	II–III	6 (17.1 %)	9 (37.5 %)	0.13
Dose reduction	75–50 %	14 (40 %)	8 (33.3 %)	0.78

Редукция оксалиплатина на 25 % составила 19,1 %, на 50 % — 1,5 %. Для 5-фторурацила в этой схеме редукция на 25 % наблюдалась у 4,4 % пациентов, а случаев редукции на 50 % не было (0 %).

В целом можно отметить, что дозы препаратов, несущих основную ответственность за развитие побочных эффектов (гемцитабин и иринотекан), вынужденно уменьшались у трети больных. Необходимость повторной редукции доз отмечалась достаточно редко.

В связи с тем, что группы были не сбалансированы по возрасту, нами оценена частота побочных эффектов в группе больных старше 65 лет (табл. 3).

Таким образом, в группе пациентов старше 65 лет частота побочных эффектов не различалась, за исключением частоты диареи. Редукция доз препаратов в связи с токсичностью происходила также одинаково часто.

Также нами было рассмотрено влияние воспалительных и нутритивных факторов (шкалы NLR, PLR, PNI, HALP) и анемии перед началом лечения на вероятность развития побочных эффектов (табл. 4). Необходимо отметить, что гипоальбуминемия перед началом адъювантной химиотерапии отмечалась только у одного пациента в группе mFOLFIRINOX.

У пациентов с анемией I–II ст. перед началом лечения в группе GEMCAP побочные эффекты

развивались у 42,9 % пациентов, с нормальным гемоглобином — у 55 % пациентов ( $p = 0,54$ ), в группе mFOLFIRINOX с анемией I–II ст. — в 54,5 %, а без анемии — 31,7 % ( $p = 0,1$ ).

Таким образом, значение воспалительных и нутритивных индексов не предсказывало возможность развития побочных эффектов. Также и наличие анемии не было связано с вероятностью развития побочных эффектов.

*Интенсивность адъювантной химиотерапии*

Достаточной интенсивностью адъювантной химиотерапии для режима GEMCAP считалось проведение 5–6 курсов, без или с пропуском 8 и 15 дня не более четырех раз и без редукции доз. Таких пациентов было 29 (48,3 %).

Достаточной интенсивностью адъювантной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX считалось проведение 9–12 курсов и без редукции доз препаратов. Таких пациентов было 39 (57,4 %).

Таким образом, только половина пациентов получала химиотерапию достаточной интенсивности, независимо от выбранного режима.

*Безрецидивная и общая выживаемость в зависимости от интенсивности адъювантной химиотерапии*

Медиана времени наблюдения составила 41,7 мес.

В отношении БРВ в группе пациентов, получавших адъювантную химиотерапию в режиме GEMCAP, отмечено 48 (80 %) событий,

**Таблица 4. Влияние воспалительных и нутритивных факторов на частоту развития побочных эффектов**

Шкала	n	Побочные эффекты, n (%)	p
NLR > 3,45 < 3,45	9 78	5 (55,6 %) 32 (41,0 %)	0,49
PLR > 180 < 180	18 69	10 (55,5 %) 27 (39,1 %)	0,29
PNI > 42,7 < 42,7	11 57	6 (54,5 %) 25 (43,9 %)	0,74
HALP > 25,4 < 25,4	55 13	23 (41,8 %) 8 (61,5 %)	0,23

**Table 4. Association of inflammatory and nutritional scores with the frequency of adverse events**

Scale	n	Adverse Events, n (%)	p-value
NLR > 3.45 < 3.45	9 78	5 (55.6 %) 32 (41.0 %)	0.49
PLR > 180 < 180	18 69	10 (55.5 %) 27 (39.1 %)	0.29
PNI > 42.7 < 42.7	11 57	6 (54.5 %) 25 (43.9 %)	0.74
HALP > 25.4 < 25.4	55 13	23 (41.8 %) 8 (61.5 %)	0.23

в отношении ОВ — 35 (58,3 %) событий, в группе mFOLFIRINOX — 27 (39,7 %) и 14 (20,6 %) событий соответственно.

При оценке отдаленных результатов применения адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX было показано, что медиана БРВ составила 20,1 мес. и 26,8 мес. соответственно ( $p = 0,177$ , ОР 1,39; 95 % ДИ 0,86–2,23), а общая выживаемость — 42,4 мес. и не достигнута соответственно ( $p = 0,201$ , ОР 1,51; 95 % ДИ 0,8–2,83).

В то же время трехлетняя БРВ составила 19 % и 36 % ( $p = 0,03$ , ОР 1,29 95 % ДИ 1,14–5,47), а трехлетняя ОВ — 52 % и 68 % ( $p = 0,07$ , ОР 1,49, 95 % ДИ 1,97–2,3) (рис. 1, 2).

Раннее прогрессирование (в течение 6 мес. после начала адъювантной химиотерапии) происходило одинаково часто: восемь (13,3 %) пациентов на фоне химиотерапии GEMCAP и восемь (11,8 %) пациентов на фоне химиотерапии mFOLFIRINOX.

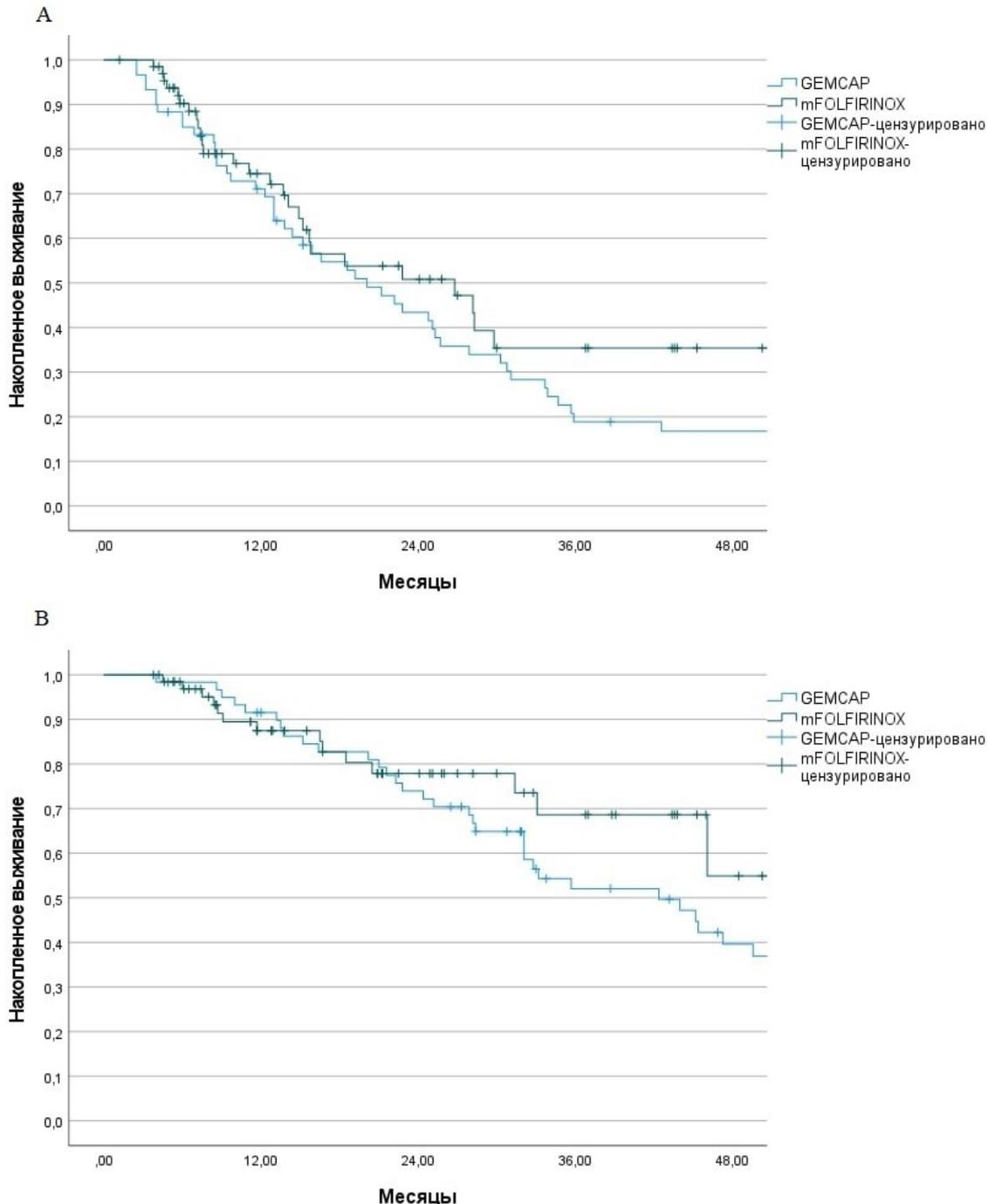


Рис. 1. А — БРВ исследуемой группы при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX; В — ОВ исследуемой группы при проведении адъювантной химиотерапии в режимах GEMCAP и mFOLFIRINOX

Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimates. (A) RFS in the GEMCAP and mFOLFIRINOX groups. (B) OS in the GEMCAP and mFOLFIRINOX groups

Таблица 5. Прогностическое значение нутритивных и воспалительных факторов в отношении БРВ

Шкала	n	БРВ (мес.)	p
NLR > 4,35 < 4,35	74 13	25,3 мес. 18,6 мес.	0,15
PLR > 132 < 132	71 16	26,8 мес. 15,2 мес.	0,15
PNI > 39,6 < 39,6	16 52	Не дост. 28,2 мес.	0,97
HALP > 48,8 < 48,8	50 18	29,8 мес. 15,7 мес.	0,024

Table 5. Prognostic value of inflammatory and nutritional scores for RFS

Scale	n	Median RFS, months	p-value
NLR > 4.35 < 4.35	74 13	25.3 18.6	0.15
PLR > 132 < 132	71 16	26.8 15.2	0.15
PNI > 39.6 <39.6	16 52	NR 28.2	0.97
HALP > 48.8 < 48.8	50 18	29.8 15.7	0.024

Интенсивность адъювантной химиотерапии режимов GEMCAP и mFOLFIRINOX по-разному влияла на отдаленные результаты. Недостаточный объем химиотерапии в режиме GEMCAP снижал трехлетнюю БРВ с 29 % до 12 % ( $p = 0,2$ ), не отражаясь на ОВ (59 % и 50 % соответственно,  $p = 1$ ). Недостаточный объем химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX не влиял на трехлетнюю БРВ (22 % и 49 % соответственно,  $p = 0,2$ ) и ОВ (67 % и 73 % соответственно,  $p = 0,79$ ).

Если рассматривать только влияние снижения доз препаратов, то на фоне химиотерапии GEMCAP трехлетняя БРВ составила 27 % и 6 % ( $p = 0,02$ ), трехлетняя ОВ 55 % и 51 % ( $p = 0,41$ ). В то же время снижение доз при использовании режима mFOLFIRINOX не сказывалась на отдаленных результатах. Трехлетняя БРВ составила 28 % и 53 % ( $p = 0,87$ ), а ОВ — 70 % и 67 %,  $p = 0,69$ . Таким образом, складывается впечатление, что планировать изначально менее интенсивную химиотерапию (за счет снижения дозы гемцитабина) в режиме GEMCAP означает значимое ухудшение отдаленных (БРВ) результатов, а вот дальнейшее снижение дозы иринотекана в режиме mFOLFIRINOX может рассматриваться, что может позволить провести безопасный и полноценный курс адъювантной химиотерапии большему числу пациентов.

Отдельно рассмотрено прогностическое значение нутритивных и воспалительных факторов в отношении БРВ (табл. 5).

Показано, что пациенты с низким уровнем индекса HALP (т. е. с тромбоцитозом или с анемией, или с их сочетанием) имели статистически значимо меньшую БРВ.

### Обсуждение

Адъювантная терапия традиционно проводится лекарствами и их сочетаниями, продемонстрировавшими свою эффективность при терапии метастатических опухолей. При раке поджелудочной железы вначале было показано преимущество гемцитабина перед только хирургическим лечением в исследовании CONCO-001 (2007) [5]. Далее в исследовании ESPAC-3 (2010) была продемонстрирована равная эффективность гемцитабина и 5-фторурацила [6]. И, наконец, практически одновременно были опубликованы результаты исследований ESPAC-4 (2017) [1] и PRODIGE 24-ACCORD (2018) [3], продемонстрировавшие преимущество комбинации гемцитабина и капецитабина (GEMCAP) и кальция фолината, 5-фторурацила, иринотекана и оксалиплатина (mFOLFIRINOX) перед гемцитабином. Повышение эффективности достигалось за счет увеличения количества цитостатиков, с неизбежным увеличением частоты и выраженности побочных эффектов.

Режим mFOLFIRINOX использовался вынужденно, т. к. ни режим FOLFOX [7], ни режим FOLFIRI [8] не продемонстрировали убедительных результатов в I линии, и только их сочетание в одном режиме было синергичным.

Другим аспектом при проведении адъювантной химиотерапии является то, что формально она проводится здоровым больным, и поэтому возможность развития побочных эффектов (в особенности жизнеопасных) при ее проведении должна крайне тщательно соотноситься с ожидаемой пользой.

В этой связи интересно проследить перипетию использования режима mFOLFIRINOX от I линии к адъювантной химиотерапии. В 2011 г. были опубликованы результаты использования режима против гемцитабина в I линии [9]. Использовалась доза иринотекана 180 мг/м<sup>2</sup>, и частью режима было использование болюсного введения 5-фторурацила. Нейтропения III–IV ст. отмечалась у 45,7 % пациентов (5,4 % — фебрильная нейтропения), диарея III–IV ст. — у 12,7 %. Г-КСФ не использовался. Далее при оценке режима без включения болюсного 5-фторурацила и профилактическим использованием Г-КСФ (2013) [10] частота нейтропении была снижена до 2 % (только IV степень), частота диареи не изменилась (13 %).

Как указывалось выше, в исследовании PRODIGE 24–ACCORD (2018) [3] при начале лечения доза иринотекана составила 180 мг/м<sup>2</sup> без болюсного введения 5-фторурацила, однако промежуточная оценка потребовала снижения дозы до 150 мг/м<sup>2</sup>. В результате частота нейтропении III–IV ст. составила 28,4 % (фебрильная нейтропения — 3 %), диареи — 18,6 % (но авторы указывают, что частота диареи значительно уменьшилась после снижения дозы иринотекана).

В нашем исследовании нейтропения III–IV ст. чаще встречалась при использовании режиме GEMCAP (45 % против 27,9 %,  $p = 0,06$ ), хотя диарея не была отмечена. В то же время при использовании режима mFOLFIRINOX диарея III ст. отмечена у четырех (5,9 %) пациентов. Однако мы считаем существенным и развитие диареи и II ст. (4–6 раз в день), т. к. сочетание диареи и глубокой (III–IV ст.) нейтропении является крайне тяжелым осложнением. В нашем исследовании одновременное развитие диареи III ст. и нейтропении III ст. отмечалось у одного пациента, что послужило причиной прекращения химиотерапии после третьего курса.

В то же время проведение химиотерапии у пациентов старше 65 лет не сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов, по сравнению с общей группой (диарея III ст. отмечалась у одного (4,2 %) пациента), что позволяет не рассматривать возраст как фактор повышенного риска в отношении развития токсических реакций.

Для снижения частоты и выраженности побочных эффектов единственной мерой является снижение доз цитостатиков.

Однако в нашем исследовании было показано, что вынужденное снижение доз препаратов в режиме GEMCAP значимо ухудшало БРВ, в то время как при химиотерапии в режиме этого влияния не было отмечено. Это наблюдение позволяет рассматривать дальнейшее снижение дозы иринотекана до 130 мг/м<sup>2</sup> как вполне обоснованное, что несомненно приведет к большей частоте проведения полноценного курса адъювантной химиотерапии в этом режиме и большему числу больных.

С учетом того, что отдаленные результаты очевидно были лучше при проведении адъювантной химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX, оправданной возможности дальнейшей редукции дозы иринотекана с целью уменьшения токсичности, выбор о режиме адъювантной химиотерапии у радикально оперированных больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, при возможности проведения длительных инфузий, должен делаться в пользу режима mFOLFIRINOX.

При обсуждении потенциальной редукции дозы иринотекана стоит отметить, что в прошлом, в исследовании PRODIGE24, изучавшем эффективность режима mFOLFIRINOX в послеоперационном лечении больных раком поджелудочной железы, у значительной части пациентов доза иринотекана была снижена со 180 до 150 мг/м<sup>2</sup>, что не повлияло значимо на результаты лечения, при этом достоверно, снизив частоту диареи III–IV ст. [3].

Учитывая данные настоящего анализа и задумываясь о дальнейшей первичной редукции дозы иринотекана, в частности, до 130 мг/м<sup>2</sup>, необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования с целью максимально объективной оценки возможности коррекции дозы препарата. Подобное исследование сможет показать, возможно ли первичное снижение дозы иринотекана у всех пациентов либо у отдельных уязвимых групп, например, испытывающих внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы и более склонных к диарее (при условии адекватной ферментной терапии), либо страдающих синдромом Жильбера, обуславливающим замедление метаболизма иринотекана и, соответственно, более высокую токсичность препарата.

### Заключение

Режим mFOLFIRINOX продемонстрировал несколько большую токсичность, в то же время частота развития жизнеопасных (нейтропении и диареи) побочных эффектов была неравномерна: нейтропения III–IV степени чаще отмечалась при использовании режима GEMCAP, частота

диареи II–III степени — чаще при использовании режима mFOLFIRINOX.

Редукция доз цитостатиков значимо влияла на БРВ при использовании режима GEMCAP, но не отражалась при mFOLFIRINOX.

Отсутствие влияния на отдаленные результаты редукции доз в режиме mFOLFIRINOX позволяет достаточно обоснованно рассматривать дозу иринотекана 130 мг/м<sup>2</sup> как достаточную.

С целью валидации первичного снижения дозы иринотекана необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования, возможно, начиная с распространенной стадии заболевания.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. Written informed consent was obtained from all participants.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10073): 1011-1024.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
2. Palmer D.H., Jackson R., Springfield C., et al. Pancreatic adenocarcinoma: Long-term outcomes of adjuvant therapy in the ESPAC4 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2025; 43(10): 1240-1253.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.01118>.
3. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2395-2406.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>.
4. Conroy T., Castan F., Lopez A., et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(11): 1571-1578.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3829>.
5. Oettle H., Post S., Neuhaus P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(3): 267-77.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.297.3.267>.
6. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C., et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(10): 1073-81.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>.
7. Ghosn M., Farhat F., Kattan J., et al. FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30(1): 15-20.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000235997.18657.a6>.
8. Taïeb J., Lecomte T., Aparicio T., et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. *Ann Oncol*. 2007; 18(3): 498-503.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl427>.
9. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817-25.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
10. Mahesh H., Brucher E., Kauh J., et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013; 42(8): 1311-5.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31829e2006>.

Поступила в редакцию / Received / 28.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

## Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Николай Николаевич Семенов / Nikolai N. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>; eLibrary SPIN: 8696-2556.

Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Дмитрий Альбертович Зарьянов / Dmitry A. Zaryanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-1495>.

