

24. Yu MH, Lee JM, Baek JH, Han JK, Choi B-I. MRI features of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 203 (5): 980–91. DOI: 10.2214/AJR.13.11667
25. Yi JH, Park BB, Kang JH, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (6): 1845–1850. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1845
26. Feng H, Hu W, Zheng C. Clinical features of extragastrointestinal stromal tumor compared with gastrointestinal stromal tumor: a retrospective, multicenter, real-world study. *J. Oncol.* 2021; 2021: 1.460131E6. DOI: 10.1155/2021/1460131
27. Alabd YZ. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: staging and evaluation of response to therapy with 18F-FDG PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (1): 52–54. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001906
28. Barros A, Linhares E, Valadao M, et al. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58 (107–108): 865–868.
29. Foster R, Solano S, Mahoney J, Fuller A, Oliva E, Seiden MV. Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an eGIST by molecular evaluation of c-KIT. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101 (2): 363–366. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.12.022

30. Li H, Li J, Li X, Kang Y, Wei Q. An unexpected but interesting response to a novel therapy for malignant extragastrointestinal stromal tumor of the mesoileum: a case report and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11 (1): 174. DOI: 10.1186/1477-7819-11-174
31. Muto M, Fujiya M, Okada T, Inoue M, Yabuki H, Kohgo Y. An invasive extragastrointestinal stromal tumor curably resected following imatinib treatment. *J. Gastrointest Liver Dis.* 2013; 22 (3): 329–332.
32. Kobayashi M, Yoshida H, Watanabe R, et al. Ovarian metastasis of gastrointestinal stromal tumor: a case report and review of the literatures. *J. Case. Rep. Obstet. Gynecol. Rep.* 2017; 3: 9–12.

Статья поступила / Received 26.02.24
Получена после рецензирования / Revised 22.05.24
Принята в печать / Accepted 01.06.24

Сведения об авторах

Хакимов Голиб Абдуллаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детской онкологии², директор¹. E-mail: golib_khakov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-960

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии², врач-онколог¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Жуманова Феруза Баходир кизи, аспирант отделения детской онкологии¹. E-mail: feruza.xoliqova0409@gmail.com

Орифоновна Гульзодакхон Пулатжон кизи, онколог-химиотерапевт³. E-mail: gulzodakhon.orifonova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4576-3223

Кадыров Шерзод Шакирович, ассистент кафедры детской онкологии², зав. торако-абдоминальным отделением¹. E-mail: sherzod.sh@mail.ru. ORCID: 0009-0003-0953-6645

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Nano Medical Clinic; Ташкент, Узбекистан

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept of Pediatric Oncology². E-mail: golib_khakov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-960

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, oncologist at Dept of Chemotherapy¹, assistant at Dept of Oncology². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Djumanova Feruza Bakhodir kizi, graduate student at Dept of Pediatric Oncology¹. E-mail: feruza.xoliqova0409@gmail.com

Orifonova Gulzodakhon Pulatjon kizi, medical oncologist³. E-mail: gulzodakhon.orifonova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4576-3223

Kadyrov Sherzod Sh., assistant at Dept of Pediatric Oncology². Head of the thoraco-abdominal department¹. E-mail: sherzod.sh@mail.ru. ORCID: 0009-0003-0953-6645

¹ Tashkent city filial of Republic Specialized Medical-Practical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru.

Для цитирования: Хакимов Г.А., Хакимова Г.Г., Жуманова Ф.Б., Орифоновна Г.П., Кадыров Ш.Ш. Клинический случай гигантской экстрагастроинтестинальной опухоли забрюшинного пространства и обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2024; (17): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-38-42>

For citation: Khakimov G.A., Khakimova G.G., Djumanova F.B., Orifonova G.P., Kadyrov Sh. Sh. Clinical case of a giant extragastrointestinal tumor of the retroperitoneum and review of the literature. *Medical alphabet*. 2024; (17): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-38-42>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-17-42-48

Промежуточные результаты проспективного рандомизированного одноцентрового исследования III фазы по сравнению режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка

Д. А. Гаврилова, Н. С. Бесова, Е. С. Обаревич, Г. Г. Макиев, А. Б. Райс, Е. В. Артамонова, И. С. Стилиди, А. А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Учитывая неудовлетворительные результаты лечения диссеминированного рака желудка (ДРЖ), остается актуальным вопрос о поиске новых опций лекарственного лечения. Согласно некоторым литературным данным, применение химиотерапевтического триплета в первой линии улучшает показатели выживаемости пациентов. В промежуточном анализе проспективного рандомизированного исследования III фазы рассматривается сравнение химиотерапевтических режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка. При промежуточном анализе достоверно выявить различия между пациентами, получившими mFOLFIRINOX или mFOLFOX6, в отношении первичной конечной точки мВБП удалось лишь в группе больных с диссеминацией процесса в забрюшинные лимфоузлы. В целом по результатам данной работы можно сделать вывод, что большинство пациентов не нуждается в интенсификации первой линии лечения аденокарциномы желудка в виде проведения химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX. Однако окончательные выводы об эффективности тройной комбинации позволят сделать лишь финальные результаты по завершении всего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, первая линия химиотерапии, FOLFIRINOX, mFOLFOX6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interim results of a prospective randomised single-centre phase III study comparing mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 regimens in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma

D. A. Gavrilova, N. S. Besova, E. S. Obarevich, G. G. Makiev, A. B. Rays, E. V. Artamonova, I. S. Styliidi, A. A. Tryakin,

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Given the poor treatment outcomes of disseminated gastric cancer (dGC), the search for new drug treatment options remains a pressing issue. According to some literature, the use of a chemotherapeutic triplet in the first line improves patient survival rates. An interim analysis of a prospective randomised phase III trial examines the comparison of the chemotherapeutic regimens mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma. In this interim analysis, significant differences between patients receiving mFOLFIRINOX or mFOLFOX6 regarding the primary endpoint of mVBP were detected only in the group of patients with dissemination to the retroperitoneal lymph nodes. Overall, based on the results of this work, it can be concluded that the majority of patients do not require intensification of first-line treatment for gastric adenocarcinoma in the form of mFOLFIRINOX chemotherapy. However, final conclusions on the efficacy of the triple combination can only be drawn upon completion of the entire study.

KEYWORDS: gastric cancer, first-line chemotherapy, FOLFIRINOX, mFOLFOX6.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Рак желудка (РЖ) остается нозологией с крайне неблагоприятным прогнозом, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 4-е – по причине смертности в мире [1]. В 2020 году, по данным мировой статистики, выявлено более миллиона новых случаев РЖ [2]. Учитывая агрессивность заболевания, пациенты нуждаются в системной периоперационной химиотерапии уже на ранних стадиях (cT2N0M0). Для больных с нерезектабельным или диссеминированным процессом лекарственная терапия остается единственной опцией лечения. С целью улучшения показателей выживаемости в последние годы активно ведется поиск мишеней для внедрения таргетной терапии. В некоторых группах больных, таких как гиперэкспрессия/амплификация HER2, наличие микросателлитной нестабильности (MSI), статус PD-L1 CPS=5 или более, удалось значимо повысить эффективность лечения. Однако частота выявления указанных мишеней не высока. Например, частота MSI при диссеминированном раке желудка (дРЖ), по данным исследования Checkmate 649, не превышает 2,78% [3]. Таким образом, для большей части пациентов с метастатическим или нерезектабельным процессом единственной опцией лечения остается системная химиотерапия.

На протяжении долгого времени стандартным подходом является применение в первой линии дуплетов с включением платины и фторпиримидинов. Оксалиплатин имеет преимущества перед цисплатином: более благоприятный профиль токсичности, значимое повышение эффективности терапии у пациентов старшей возрастной группы [4]. Многочисленные исследования по изучению эффективности режимов химиотерапии в 1-й линии лечения рака желудка показывают схожие результаты: медиана общей выживаемости (мОВ) не превышает 13 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) – 7 мес. [4–6].

Для повышения эффективности лечения была предпринята попытка интенсификации режима химиотерапии

1-й линии. Одной из первых значимых работ в этой области стало многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по изучению дуплета CF в сравнении с триплетом DCF. Добавление доцетаксела к дуплету 5-ФУ и цисплатина статистически значимо улучшило показатели выживаемости: мВБП составила 5,6 и 3,7 (p=0,0004), мОВ – 9,2 и 8,6 мес. (p=0,02) для триплета и дуплета соответственно. Однако эти улучшения были достигнуты ценой значимой токсичности [7]. С целью снижения частоты НЯ при применении стандартного режима DCF в исследовании II фазы проведено сравнительное исследование его модифицированного варианта (mDCF). Авторам удалось улучшить показатели общей выживаемости (ОВ), однако статистическая разница не была достоверной, при этом частота НЯ была значимо ниже в группе двухнедельного режима [8]. Перспективным представляется изучение режима FOLFIRINOX в 1-й линии лечения дРЖ, учитывая его высокую эффективность в лечении других нозологий желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Так, в американском исследовании II фазы H. Park и соавт. удалось достичь мВБП 8,4 мес., а мОВ – 15,5 мес. [9]. В 2023 году опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы GASTFOX-PODIGE 51, в котором изучалась эффективность и токсичность режимов FLOT и FOLFOX. [10] Авторам удалось значимо увеличить показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (БП) при применении триплета в группе больных младшей возрастной группы (<65 лет), в условиях отсутствия симптомов основного заболевания (ECOG=0), при аденокарциноме диффузного подтипа по классификации Lauren. Однако в индийском рандомизированном исследовании III фазы по изучению эффективности дуплетов (XELOX/FOLFOX) с добавлением или без доцетаксела триплеты не показали своего превосходства, а наоборот, ухудшили показатели ОВ [11].

Таким образом, в настоящий момент имеются противоречивые данные по эффективности применения тройных комбинаций в первой линии лечения диссеминированного и нерезектабельного РЖ. Из представленных результатов

Таблица 1
Характеристика пациентов, вошедших в анализ

Характеристика	Режим		p
	Триплет (n=100) n (%)	Дуплет (n=115) n (%)	
Возраст, медиана (min-max)	59 (20–76)	58 (34–74)	
Возраст ≥ 65 лет	20 (20%)	29 (25,2%)	0,363
Пол, n (%):			
- женщины	42 (42%)	45 (39,1%)	0,669
- мужчины	58 (58%)	70 (60,9%)	
ECOG, n (%):			
0	9 (9%)	16 (13,9%)	0,262
1	85 (85%)	94 (81,7%)	0,523
2	6 (6%)	5 (4,3%)	0,584
Локализация перв. очага, n (%)			
КЭП	11 (11%)	17 (14,8%)	0,411
Другие отделы	89 (89%)	98 (85,2%)	
Гистологический подтип, n (%)			
G1–G2	18 (18%)	34 (29,5%)	0,048
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	55 (55%)	75 (65,2%)	0,127
Морфологический тип по классификации Lauren, n (%)			
кишечный	29 (30,2%)	41 (39%)	0,189
диффузный	49 (51%)	52 (49,5%)	0,830
смешанный	14 (14,6%)	9 (8,6%)	0,181
неклассифицируемый	4 (4,2%)	3 (2,9%)	0,708
Не указан	4 (4%)	10 (8,7%)	0,270
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%)	6 (6%)	9 (7,8%)	0,600
Количество зон метастазирования, n (%):			
1–2	77 (77%)	88 (76,5%)	0,934
3 и более	23 (23%)	27 (23,5%)	
Зоны метастазирования, n (%):			
- легкие	0 (0%)	2 (1,7%)	0,501
- плеврит	3 (3%)	7 (6,1%)	0,351
- печень	21 (21%)	20 (17,4%)	0,502
- брюшина	62 (62%)	77 (67%)	0,449
- асцит	33 (33%)	39 (33,9%)	0,888
- яичники	13/42 (30,9%)	11/45 (24,4%)	0,497
- мягкие ткани	3 (3%)	3 (2,6%)	0,963
- кости	8 (8%)	9 (7,8%)	
- надключичные лимфатические узлы	12 (12%)	14 (12,2%)	0,969
- внутригрудные лимфатические узлы	8 (8%)	9 (7,8%)	0,963
- забрюшинные лимфатические узлы	32 (32%)	39 (33,9%)	0,767
Количество проведенных циклов ХТ, n (%):			
- 1–3	5 (5%)	7 (6,1%)	0,729
- 4–6	7 (7%)	14 (12,2%)	0,202
- 7–9	88 (88%)	94 (81,7%)	0,204

можно сделать вывод, что триплеты улучшают показатели выживаемости в определенных группах больных. Продолжается поиск оптимальной комбинации препаратов для больных ДРЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП).

Материалы и методы

В ноябре 2019 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ инициировано одноцентровое проспективное рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и токсичности режима mFOLFIRINOX в сравнении с mFOLFOX6 в качестве первой линии терапии пациентов с диссеминированной или нерезектабельной HER2-негативной аденокарциномой желудка и КЭП (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04442984). В данной статье представлены промежуточные результаты сравнительной оценки эффективности и переносимости двух- и трехкомпонентного режимов лечения.

В исследование включались больные, удовлетворяющие критериям протокола: верифицированная аденокарцинома желудка или КЭП, наличие отдаленных метастазов или нерезектабельный местно-распространенный процесс, возраст пациентов от 18 до 75 лет включительно, статус ECOG 0–2. В протокол не включались больные, ранее получавшие лекарственное лечение по поводу ДРЖ. Исключение составляет группа больных, получивших периоперационную или адъювантную химиотерапию по поводу резектабельного РЖ, в случае регистрации прогрессирования заболевания через 6 месяцев или более после окончания лечения. К другим факторам исключения относились значимое нарушение функций органов, ожидаемая продолжительность жизни менее 12 недель, осложненные формы рака желудка (перфорация, пенетрация, активное желудочное кровотечение, декомпенсированный стеноз), первично-множественные злокачественные заболевания. Распределение больных в соотношении 1:1 осуществлялось с помощью рандомизатора (программы) Oncorproct. Факторами стратификации являлись: наличие/отсутствие первичного очага, возраст (до 65 vs. 65 и старше), локализация первичной опухоли (КЭП vs желудок), степень дифференцировки (G1-G2 vs. G3-перстневидноклеточный рак), количество отдаленных зон метастазирования (1–2 vs. 3 и более).

Пациенты получали в качестве лекарственной терапии 1-й линии режим mFOLFIRINOX (Иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + Кальция фолиат 200 мг/м² в/в в 1-й день + 5-ФУ 250 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей непрерывной в/в инфузией 5-ФУ в дозе 2200 мг/м² длительностью 48 часов) или mFOLFOX6 (Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + Кальция фолиат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей непрерывной в/в инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 часов), начало очередного цикла лечения – на 15-й день.

Запланированный объем лекарственной терапии 1-й линии составлял 18 недель лечения (или 9 циклов). Контрольное обследование проводилось каждые три курса химиотерапии, интерпретация результатов оценивалась по критериям RECIST 1.1. Лекарственная терапия 1-й

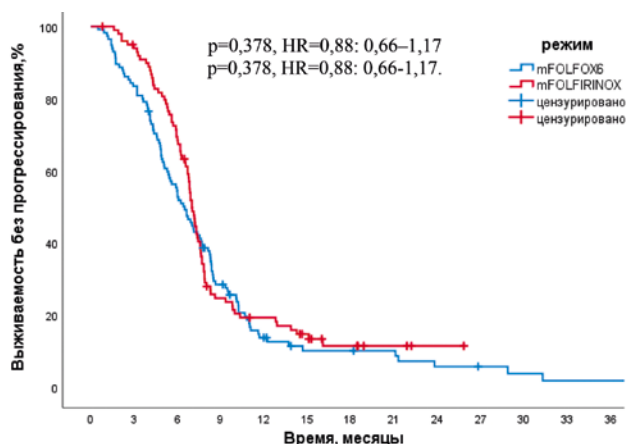


График 1. мВБП пациентов ДРЖ в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии

линии прекращалась досрочно в случае регистрации прогрессирования основного заболевания или неприемлемой токсичности. При возникновении НЯ их оценка проводилась согласно СТС AE v. 5.0; редукция доз препаратов осуществлялась на основании протокола исследования.

Первичной конечной точкой исследования является улучшение показателей ВБП при применении триплета FOLFIRINOX в сравнении с дуплетом mFOLFOX6. Статистическая гипотеза: с целью уменьшения риска прогрессирования до значения отношения рисков (ОР) 0,73 и увеличения мВБП с 5,0 до 6,74 мес. при мощности исследования 82%, $\alpha=0,05$ (односторонний р: FOLFIRINOX>mFOLFOX), потерь данных 10% пациентов необходимо включить в исследование по 163 больных в каждую группу. К вторичным конечным точкам относятся изучение мОВ, ЧОО, оценка переносимости, токсичности.

Результаты

Набор в исследование, начавшийся в ноябре 2019 г., завершен в апреле 2024 г. В настоящий анализ включен 221 пациент: 104 – в группу mFOLFIRINOX и 117 – FOLFOX. 4 больных из группы триплета и 2 рандомизированные на дуплет не получали лечение в рамках протокола и были исключены из анализа по причине выявления гиперэкспрессии HER2: в оценку вошли 215 больных: 100 – mFOLFIRINOX, 115 – mFOLFOX6. При анализе из группы дуплета зарегистрировано 104 случая прогрессирования (90,4%), на триплете – 84 (84%) при медиане наблюдения 17,6 мес. Пациенты в обеих группах были сбалансированы по основным признакам. Одним из факторов, который значимо различался у больных, является частота встречаемости аденокарциномы низкой степени злокачественности: она преобладала в группе дуплетов ($p=0,048$). Медиана возраста пациентов на режиме mFOLFIRINOX составила 59 лет, а на mFOLFOX6 – 58. В исследовании преобладали больные младшей возрастной группы, количество пациентов пожилого возраста составило 20% при применении триплета и 25,2% – на дуплете. Несколько выше отмечена частота заболевания в мужской популяции, нежели в женской. Наиболее часто пациенты, включенные в исследование, имели статус ECOG 1: 85% на триплете и 81,7% – на дуплете. Преобладающая группа больных представлена аденокарциномой низкой степени дифференцировки (G3) или перстневидно-клеточным

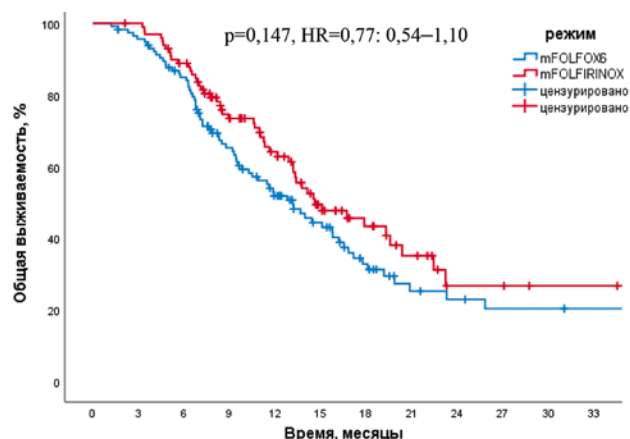


График 2. мОВ пациентов ДРЖ в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии

вариантом. 51% больных в группе mFOLFIRINOX и 49,5% в группе mFOLFOX6 имели диффузный подтип опухоли по классификации Lauren. Хирургическое лечение по поводу локализованного РЖ в анамнезе отмечено у 6 и 7,8% больных при применении триплета и дуплета соответственно. В обеих группах диссеминация по брюшине наблюдалась чаще других зон отдаленного метастазирования. Детальная характеристика больных представлена в *таблице 1*.

При анализе ВБП, которая является первичной конечной точкой исследования, статистически значимо не различалась при применении двух режимов (*график 1*): мВБП для FOLFOX составила 6,5 мес. (95% ДИ: 5,54–7,46 мес.), а для mFOLFIRINOX – 7,0 мес. (95% ДИ: 6,61–7,38 мес.), $p=0,378$, HR=0,88; 0,66–1,17.

При подгрупповом анализе удалось выявить группу пациентов, которые получали наибольший выигрыш от назначения тройной комбинации: при метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов мВБП достоверно была выше (7,2 мес. против 4,87 мес. на дуплете, $p=0,019$). Подробные результаты подгруппового анализа в отношении мВБП представлены в *таблице 2*.

Необходимо отметить, что при локализации первичного очага в теле желудка, а также при метастазировании в надключичные лимфоузлы отмечена тенденция к улучшению показателей мВБП при назначении триплета. В остальных подгруппах значимых различий при анализе не выявлено.

При оценке общей выживаемости достоверной разницы в показателях не отмечено (*график 2*): мОВ в подгруппе mFOLFIRINOX – 14,63 мес. (95% ДИ: 10,51–8,75 мес.), FOLFOX – 13,71 мес. (95% ДИ: 10,46–15,88 мес.), из них цензурировано 51 и 72 пациента соответственно ($p=0,147$, HR=0,77; 0,54–1,10).

При подгрупповом анализе данных в отношении мОВ (*табл. 3*) выявлена группа больных с удовлетворительным общим статусом (ECOG=1), которая получила тройную комбинацию и имела тенденцию к увеличению мОВ. В других исследованных группах различий отмечено не было.

При оценке непосредственной эффективности режимов mFOLFOX6 и mFOLFIRINOX достоверных различий не выявлено (*табл. 4*). У пациентов с олигометастатической болезнью в случае конверсии отдаленных проявлений заболевания и длительности интервала без признаков

Таблица 2
Подгрупповой анализ по мВБП

Фактор	Триплет	Дуплет	ОР (95% ДИ)	p
Возраст < 65 лет	6,83 (6,49–7,18)	6 (4,85–7,15)	0,96 (0,69–1,32)	0,780
Возраст ≥ 65 лет	7,7 (7,39–8,01)	7,7 (5,46–9,94)	0,80 (0,43–1,51)	0,491
Возраст < 70 лет	6,9 (6,60–7,20)	6 (4,92–7,08)	0,89 (0,66–1,21)	0,468
Возраст ≥ 70 лет	7,83 (6,86–8,80)	8,3 (6,83–9,77)	0,83 (0,33–2,09)	0,690
Мужчины	7,13 (6,64–7,62)	6,23 (5,00–7,46)	0,85 (0,58–1,25)	0,405
Женщины	6,9 (6,32–7,48)	6,63 (4,91–8,35)	0,90 (0,57–1,41)	0,644
ECOG 0	8 (7,50–8,50)	7,63 (6,51–8,75)	0,66 (0,25–1,74)	0,401
ECOG 1	7,03 (6,63–7,43)	6,23 (5,17–7,29)	0,85 (0,62–1,16)	0,299
ECOG 2	NA	6 (2,07–9,93)	1,82 (0,45–7,40)	0,404
КЭП	7,3 (6,51–8,09)	7,53 (6,23–8,83)	1,23 (0,55–2,77)	0,618
Не КЭП	7 (6,60–7,40)	6 (4,84–7,16)	0,84 (0,62–1,15)	0,278
Проксимальный отдел	7,17 (6,76–7,58)	5,6 (3,85–7,35)	0,80 (0,54–1,19)	0,268
Тело	7,57 (6,76–8,38)	6 (3,36–8,64)	0,45 (0,18–1,09)	0,076
Антральный отдел	NA	NA	NA	NA
Субтотальный	6,2 (5,80–6,60)	8,27 (4,60–11,94)	1,26 (0,60–2,66)	0,542
Тотальный	NA	NA	NA	NA
G1–G2	7,83 (7,50–8,16)	7,7 (5,93–9,47)	0,57 (0,28–1,14)	0,111
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	6,8 (6,35–7,26)	5,43 (4,27–6,59)	0,89 (0,64–1,23)	0,481
Lauren кишечный	7,7 (6,63–8,77)	7,7 (6,26–9,14)	0,81 (0,47–1,39)	0,442
Lauren диффузный	6,83 (6,24–7,42)	5,5 (3,50–7,50)	0,84 (0,56–1,28)	0,424
Радикальное удаление первичной опухоли	6,2 (3,80–8,60)	8,33 (7,75–8,914)	2,32 (0,72–7,43)	0,156
Зона mts = 1	7,13 (6,63–7,63)	8,23 (7,15–9,31)	1,06 (0,69–1,62)	0,796
Зона mts > 1	6,9 (6,17–7,63)	4,97 (4,17–5,77)	0,79 (0,53–1,18)	0,241
Зона mts > 2	6,7 (5,61–7,79)	4,87 (4,36–5,38)	1,00 (0,56–1,80)	0,997
Mts в легких	NA	NA	NA	NA
Плеврит	6,7 (3,87–9,53)	4,07 (1,84–6,30)	0,34 (0,07–1,69)	0,188
Mts в печени	7 (6,82–7,18)	4,87 (4,57–5,18)	0,90 (0,46–1,78)	0,740
Mts по брюшине	6,7 (5,77–7,63)	4,97 (4,42–6,52)	1,01 (0,62–1,65)	0,959
Асцит	7 (6,62–7,38)	6,5 (5,54–7,46)	0,88 (0,66–1,17)	0,380
Mts в яичниках	6,77 (4,38–9,16)	5,3 (2,79–7,81)	0,83 (0,34–2,01)	0,676
Mts в мягких тканях	NA	NA	NA	NA
Mts в костях	7,7 (5,90–9,50)	5,07 (1,74–8,40)	0,70 (0,25–1,95)	0,496
Mts в надключичных лимфатических узлах	7,57 (6,81–8,25)	4,1 (1,61–6,59)	0,44 (0,18–1,03)	0,060
Mts во внутригрудных лимфатических узлах	6,83 (4,47–9,19)	4,73 (4,26–5,20)	0,64 (0,24–1,73)	0,378
Mts в забрюшинных лимфатических узлах	7,2 (6,26–8,15)	4,87 (3,52–6,22)	0,54 (0,32–0,90)	0,019

Таблица 3
Подгрупповой анализ по мОВ

Фактор	Триплет	Дуплет	ОР (95% ДИ)	p
Возраст < 65 лет	14,13 (10,89–17,37)	13,17 (8,54–17,80)	0,87 (0,58–1,30)	0,499
Возраст ≥ 65 лет	16,73 (11,08–22,39)	13,23 (11,01–15,45)	0,59 (0,28–1,26)	0,174
Возраст < 70 лет	14,53 (12,56–16,50)	13,17 (9,65–16,69)	0,84 (0,58–1,22)	0,368
Возраст ≥ 70 лет	NA	13,23 (9,35–17,12)	0,41 (0,12–1,38)	0,150
Мужчины	13,77 (10,96–16,68)	13,23 (10,04–16,42)	0,85 (0,54–1,34)	0,485
Женщины	17,87 (13,17–22,57)	12,8 (7,31–18,29)	0,66 (0,37–1,18)	0,158
ECOG 0	NA	NA	NA	NA
ECOG 1	15,1 (10,85–19,35)	13,23 (9,24–17,22)	0,71 (0,48–1,04)	0,080
ECOG 2	10,6 (5,04–16,16)	8,77 (6,12–11,42)	0,61 (0,15–2,54)	0,611
КЭП	23,23 (8,21–38,25)	13,23 (10,76–15,70)	0,63 (0,23–1,73)	0,372
Не КЭП	14,63 (11,17–18,09)	11,93 (7,75–16,12)	0,78 (0,53–1,15)	0,210
Проксимальный отдел	14,13 (12,02–16,24)	10,27 (7,72–12,82)	0,76 (0,49–1,17)	0,214
Тело	NA	13,17 (7,36–18,98)	1,02 (0,33–3,20)	0,974

прогрессирования 3,5 мес. было выполнено радикальное хирургическое лечение: 3 пациента в группе дуплета и 4 в группе триплета (p=0,708).

Токсичность режимов mFOLFIRINOX и FOLFOX в первой линии дРЖ и КЭП представлена в таблице 5.

Токсичность режима mFOLFIRINOX ожидаемо оказалась более высокой (табл. 4). Наиболее частым НЯ III–VI ст. оказалась нейтропения: 42 % при применении триплета и 25,2 % – на дуплете (p=0,09), что реализовалось в более высокую частоту развития фебрильной нейтропении при назначении тройной комбинации (6 % против 0,8 %, p=0,056), а также большее число назначений Г-КСФ (45 % против 20,9 %, p<0,001). Тромбоцитопении I–II ст. встречались в обеих группах с практически одинаковой частотой: 22 % при назначении mFOLFIRINOX, 24,3 % – при FOLFOX. Тромбоцитопения тяжелой степени зарегистрирована лишь у одного пациента при применении тройной комбинации.

Из негематологической токсичности наиболее часто встречались диарея, тошнота и рвота. Добавление иринотекана к платиновому дуплету привело к увеличению частоты диареи, в том числе III–IV ст. (p=0,049). Тошнота и рвота I–II ст. при применении тройной комбинации встречались достоверно чаще, чем на дуплете (45 % против 27,8 % при p=0,009; 16 % против 4,3 % при p=0,004 соответственно). Астения III–IV ст. регистрировалась только на режиме mFOLFIRINOX, чего не отмечено на FOLFOX. Частота встречаемости гепатотоксичности I–II ст. чаще наблюдалась при назначении триплета (42 % против 29,6 %), однако различия были недостоверны (p=0,057), а тяжелая степень и вовсе отмечена с одинаковой частотой (p=1,000). Более токсичный триплет потребовал редукцию доз препаратов у 44 % пациентов, что было статистически значимо чаще (p=0,019) по сравнению с дуплетом – в 28,7 %. Несмотря на это, подавляющая часть больных завершили полный объем лечения в обеих группах, из-за нежелательных явлений лечение не было прервано ни у одного из пациентов.

Обсуждение

В настоящий момент проблема лечения больных ДРЖ окончательно не решена, активный поиск новых мишеней, а также комбинаций химиопрепаратов остается актуальной задачей для онкологов. Одним из способов оптимизации лечения для улучшения отдаленных результатов лечения может быть интенсификация первой линии химиотерапии. Несмотря на то что в мире было проведено немало исследований на предмет изучения дуплетов и триплетов в первой линии ДРЖ, их результаты остаются противоречивыми. В нашем исследовании режим mFOLFIRINOX при промежуточном анализе данных продемонстрировал высокие показатели как МОВ (14,63 мес.), так и мББП (7,0 мес.). Эти данные схожи с результатами ранее упомянутого американского исследования II фазы, где триплет изучался в первой линии лечения больных ДРЖ [9]. Несмотря на это, при сравнении со стандартным режимом mFOLFOX6 в результате нашего исследования статистической достоверности достигнуто не было. Однако необходимо отметить, что в нашем исследовании эффективность дуплета оказалась выше, чем в ранее проведенных рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании GASTFOX МОВ составила 12,6 мес., мББП – 5,98 мес., а в индийском исследовании DOC-GC МОВ на дуплете хоть и была выше, чем при применении тройной комбинации, но достигла лишь 10,01 мес., мББП – 7,06 [10–11].

При подгрупповом анализе отмечено, что у когорты больных с диссеминацией в забрюшинные лимфоузлы mFOLFIRINOX является предпочтительным режимом лечения в отношении мББП (7,2 мес. против 4,87 на дуплете, $p=0,019$), однако эти результаты не транслировались в увеличение ОВ. В аналогичном анализе в отношении МОВ не удалось выделить группу больных, которая бы достоверно получила выигрыш от назначения триплета. Отметим лишь пациентов со статусом ECOG 1, которые имели тенденцию к увеличению МОВ при назначении mFOLFIRINOX (15,1 мес. против 13,23 мес. на mFOLFOX6, $p=0,080$). Высокоэффективное лечение у отобранной группы пациентов

Антральный отдел	NA	NA	NA	NA
Субтотальный	NA	13,97 (13,25–14,69)	0,79 (0,24–2,59)	0,695
Тотальный	NA	NA	NA	NA
G1–G2	19,57 (9,88–29,26)	15,1 (11,19–19,01)	0,76 (0,35–1,68)	0,499
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	14,53 (12,59–16,47)	10,9 (8,47–13,33)	0,713 (0,47–1,07)	0,103
Lauren кишечный	35,1 (11,56–58,65)	16,2 (11,18–21,22)	0,70 (0,34–1,41)	0,311
Lauren диффузный	13,77 (9,89–17,65)	10,9 (8,81–12,99)	0,89 (0,54–1,46)	0,644
Радикальное удаление первичной опухоли	NA	NA	NA	NA
Зона mts = 1	16,73 (11,92–21,54)	15,8 (11,67–19,93)	0,92 (0,54–1,57)	0,750
Зона mts > 1	14,13 (11,28–16,98)	9,8 (5,64–13,96)	0,70 (0,43–1,15)	0,164
Зона mts > 2	13,4 (5,73–21,07)	15,1 (5,99–24,21)	1,08 (0,51–2,29)	0,833
Mts в легких	NA	NA	NA	NA
Плеврит	NA	18,1 (7,42–28,78)	0,49 (0,05–4,79)	0,540
Mts в печени	13,4 (6,86–19,94)	9,2 (0,63–17,77)	0,59 (0,26–1,32)	0,588
Mts по брюшине	14,53 (10,12–18,94)	13,23 (10,09–16,37)	0,85 (0,54–1,34)	0,491
Асцит	13,2 (7,88–18,53)	11,47 (7,35–15,59)	0,93 (0,52–1,67)	0,814
Mts в яичниках	22,43 (8,86–36,01)	10,27 (5,26–15,28)	0,56 (0,19–1,62)	0,284
Mts в мягких тканях	NA	NA	NA	NA
Mts в костях	11,27 (3,60–18,94)	11,87 (3,41–20,33)	0,73 (0,19–2,76)	0,645
Mts в надключичных лимфатических узлах	13,2 (3,24–23,16)	9,57 (5,62–13,52)	0,78 (0,30–2,05)	0,616
Mts во внутригрудных лимфатических узлах	NA	14,43 (4,77–24,09)	1,85 (0,56–6,12)	0,317
Mts в забрюшинных лимфатических узлах	13,2 (9,59–16,81)	8,77 (5,14–12,40)	0,64 (0,35–1,17)	0,147

Таблица 4
Непосредственная эффективность исследуемых режимов

Эффект	Режим		p
	Триплет (n=100)	Дуплет (n=115)	
	n (%)	n (%)	
Объективный эффект	28 (28%)	20 (17,4%)	0,153
Контроль роста опухоли	74 (74%)	73 (63,5%)	0,521

Таблица 5
Токсичность исследуемых режимов

Вид токсичности	mFOLFIRINOX, n=100	mFOLFOX6, n=115	p	mFOLFIRINOX, n=100	mFOLFOX6, n=115	p
	I–II, n (%)	I–II, n (%)		III–IV, n (%)	III–IV, n (%)	
Нейтропения	23 (23%)	22 (20,4%)	0,825	42 (42%)	29 (25,2%)	0,009
Фебр. нейтропения	–	–	NA	6 (6%)	1 (0,8%)	0,056
Г-КСФ	–	–	NA	45 (45%)	24 (20,9%)	<0,001
Тромбоцитопения	22 (22%)	28 (24,3%)	0,685	1 (1%)	–	0,468
Гепатотоксичность	42 (42%)	34 (29,6%)	0,057	1 (1%)	2 (1,7%)	1,000
Тошнота	45 (45%)	32 (27,8%)	0,009	2 (2%)	–	0,219
Рвота	16 (16%)	5 (4,3%)	0,004	1 (1%)	–	0,468
Астения	86 (86%)	102 (88,7%)	0,552	7 (7%)	–	0,005
Мукозиты	11 (11%)	7 (6,1%)	0,195	–	–	NA
Диарея	43 (43%)	14 (12,2%)	<0,001	4 (4%)	–	0,049
Полинейропатия	23 (23%)	22 (19,1%)	0,486	–	–	NA
Кожная	2 (2%)	2 (1,7%)	1,000	–	–	NA
Редукция доз	–	–	NA	44 (44%)	33 (28,7%)	0,019

позволило достичь полной регрессии отдаленных метастазов и в ряде случаев выполнить радикальную операцию. Данный подход был инициирован в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2012 г. и имплементирован в клиническую практику в настоящее время [12]. Однако большинство пациентов не нуждаются в лечении тройной комбинацией препаратов в первой линии лечения ДРЖ, необходимо продолжить поиск подгрупп, которые получают от этого максимальный эффект. В настоящий момент исследование продолжается.

Лечение триплетом mFOLFIRINOX привело к более частому развитию нейтропении, в том числе фебрильной. Однако частота ее встречаемости (6%) не требует назначения первичной Г-КСФ профилактики. Негематологическая токсичность, которая также встречалась чаще на тройной комбинации, требует от врача более тщательного наблюдения, а также своевременного назначения симптоматической терапии. Несмотря на более высокую токсичность, не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода по причине НЯ ни в одной из исследуемых групп. В целом оба режима оказались приемлемыми по переносимости.

Заключение

При промежуточном анализе данных пациентов, получивших триплет mFOLFIRINOX или дуплет mFOLFOX6, достоверно выявить различия в эффективности в отношении мВБП удалось лишь в группе больных с диссеминацией процесса в забрюшинные лимфоузлы. Однако окончательные выводы об эффективности тройной комбинации позволят сделать лишь финальные результаты по завершении всего исследования.

Список литературы / References

1. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I. et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396 (10251): 635–48. Doi:10.1016/s0140-6736(20)31288-5
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin DM., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J. Cancer*. 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588
3. Janjigian Y. Y., Shitara K., Moehler M. et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398: 27–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
4. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoeckhmer J, Derigs

- HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk A, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol*. 2008 Mar 20; 26 (9): 1435–42. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008 Mar; 9 (3): 215–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4
 6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PL. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr; 20 (4): 666–73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
 7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006; 24 (31): 4991–4997. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
 8. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, Su YB, Ocean A, Capanu M, Mehrotra B, Ritch P, Henderson C, Kelsen DP. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (33): 3874–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.7465
 9. Park H., Jin R. U., Wang-Gillam A., Suresh R., Rigden C., Amin M., Tan B. R., et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (8): 1231–1240. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2020
 10. Zaanen A., Bouche O., de la Fouchardiere C., Samalin-Scalzi E., Le Malicot K., Pernot S., et al. 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GAST-FOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Ann Oncol*. 2023; 34 (4): s1318 (A LBA77). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.078>
 11. Ramaswamy A., Bhargava P. G., Biswas D., Kapoor A., Srinivas S., Shetty O., et al. A two-arm randomized open-label prospective design superiority phase III clinical trial to compare the efficacy of docetaxel-oxaliplatin-capecitabine/5 fluorouracil (DOC/F) followed by docetaxel versus CAPOX/mFOLFOX-7 in advanced gastric cancers (DOC-GC study). *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42 (3) suppl (LBA248) <https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3>
 12. Obarevich E. S., Besova N. S., Davydov M. M. et al. Study the effectiveness of a combined approach for treatment of patients with disseminated stomach cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2016; 27(2): 83–88.

Статья поступила / Received 19.05.24

Получена после рецензирования / Revised 25.05.24

Принята в печать / Accepted 01.06.24

Сведения об авторах

Гаврилова Дарья Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения; НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0002-1693-0523 SPIN ID: 7464-5830

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Макиев Георгий Георгиевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Райс Анастасия Биккоровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-5219-2890

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., проф., директор. ORCID: 0000-0002-0493-1166. SCOPUS ID: 6602949492. РИНЦ – SPIN 9622-7106. Author ID: 443520

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., проф., зам. директора (НИИ КО) по научной работе, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0003-2245-214X WOS AAJ-4456-2021. Scopus 55778910600. РИНЦ – SPIN 8638-3526

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Гаврилова Дарья Александровна. E-mail: da.gavrilova onc@gmail.com

Для цитирования: Гаврилова Д. А., Бесова Н. С., Обаревич Е. С., Макиев Г. Г., Райс А. Б., Артамонова Е. В., Стилиди И. С., Трякин А. А. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного одноцентрового исследования III фазы по сравнению режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка. *Медицинский алфавит*. 2024; (17): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-42-48>

About authors

Gavrilova Daria A., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Besova Natalia S., PhD Med, Leading Researcher of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Obarevich Ekaterina S., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Makiev Georgii G., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Rays Anastasia B., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-5219-2890

Artamonova Elena V., MD, professor, head of the chemotherapy Dept № 1 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Stylidi Ivan S., DM Sci (habil.), Academic of the Russian Academy of Sciences. Professor, Director. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Tryakin Alexey A., MD, professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of the chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0003-2245-214X

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Gavrilova Daria A. E-mail: da.gavrilova onc@gmail.com

For citation: Gavrilova D. A., Besova N. S., Obarevich E. S., Makiev G. G., Rays A. B., Artamonova E. V., Stylidi I. S., Tryakin A. A. Interim results of a prospective randomised single-centre phase III study comparing mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 regimens in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma. *Medical alphabet*. 2024; (17): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-42-48>

