

## А. Протоколы клинических исследований

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.33-006  
DOI10.37469/0507-3758-2022-68-6-733-740

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 6

*А.А. Захаренко, М.А. Беляев, И.В. Вerveкин, С.Ф. Багненко*

### **Применение метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка с цитологически-негативными смывами с брюшины: протокол клинического исследования GASPACCO**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Перспективной стратегией профилактики и лечения карциноматоза брюшины является концепция регионарного воздействия на опухолевые клетки, основанная на доставке непосредственно в брюшину высоких доз химиотерапевтического препарата с приемлемым уровнем системной токсичности. Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC — Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) — новая технология доставки химиопрепарата к брюшине с профилактической целью при распространенном раке желудка, эффективность и безопасность которой не доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Представлен протокол клинического исследования GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-), инициированный ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Клиническое исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov за номером NCT04595929.

**Дизайн исследования:** одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование, оценивающее преимущества применения метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка T3–4 и(или) при поражении регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов и негативной цитологией при перитонеальном смыве (cyt-) по сравнению со стандартным лечением.

**Первичная конечная точка исследования:** общая выживаемость (за время наблюдения).

**Вторичные конечные точки исследования:** безрецидивная выживаемость, частота развития перитонеального карциноматоза, частота

серьезных нежелательных явлений, качество жизни пациентов в послеоперационном периоде (EORTC QLQ-C30), интенсивность болевого синдрома, послеоперационная смертность и осложнения.

**Материалы и методы.** Рандомизация 1:1 по 152 больных на два рукава: группа активного сравнения PIPAC (4 цикла неoadьювантной химиотерапии FLOT — гастрэктомия с диссекцией лимфатических узлов D2 — PIPAC) и группа активного контроля (неoadьювантная химиотерапия — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 без PIPAC).

**Результаты и обсуждение.** С целью оценки преимуществ применения метода PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка по сравнению со стандартным лечением в клиническое исследование GASPACCO планируется включить 304 больных.

**Ключевые слова:** рак желудка, PIPAC, регионарная химиотерапия, рандомизированное исследование

#### **Введение**

Рак желудка (РЖ) признан третьим заболеванием по частоте причин смерти онкологических пациентов во всем мире [1]. Несмотря на проведенное радикальное лечение, прогрессирование заболевания наступает более чем у трети больных [2]. Наиболее частым видом прогрессирования опухоли данной локализации является перитонеальный канцероматоз [3]. При возникновении данного состояния медиана общей выживаемости больных РЖ, как правило, не превышает 7 мес [4], единственным методом лечения при этом остается лишь паллиативная системная противоопухолевая лекарственная терапия [5].

Перспективной стратегией профилактики и лечения карциноматоза брюшины является концепция регионарного воздействия на опухолевые клетки, основанная на доставке непосредственно в брюшину высоких доз химиотерапевтического препарата с приемлемым уровнем системной токсичности [6]. Последние данные метаанализов рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали преимущества внутрибрюшинной химиотерапии в качестве профилактического лечения [7]. Основным способом регионарной химиотерапии является внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия (Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion — HIPEC). В продолжающихся в настоящее время исследованиях вырабатывается стратегия оперативного лечения совместно с HIPEC у больных высокого риска развития карциноматоза брюшины, то есть с профилактической целью [8].

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy — PIPAC) является новой технологией доставки химиопрепарата к брюшине, позволяющая равномерно распределять цитостатик по брюшной полости, увеличивая глубину его проникновения в опухолевые узлы за счёт свойств аэрозоля и градиентов внутрибрюшного и внутритканевого давлений. Значимых токсических эффектов авторы не описывали [9]. Данный способ обладает рядом преимуществ перед методом HIPEC: большая глубина проникновения лекарств, низкая травматичность, возможность многократного использования. В настоящее время метод PIPAC применяется чаще всего как паллиативное лечение карциноматоза брюшины и злокачественного асцита при химиорезистентности опухолевого процесса, когда уже исчерпаны все методы лечения. Пока не проведены рандомизированные клинические исследования по применению PIPAC с профилактической целью при распространенном РЖ.

Таким образом, представляется возможным предложить исследование, посвященное проведению методики PIPAC больным с местно-распространенным РЖ и высоким риском развития карциноматоза брюшины в адьювантном режиме в дополнение к стандартному лечению.

Основные положения исследования *GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-)*. Представленный протокол клинического исследования GASPACCO инициирован в ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и одобрен локальным этическим комитетом (№ 224 от 25.11.2019 г.). Клиническое исследование GASPACCO зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov (*Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal*

*Aerosol Chemotherapy [PIPAC] in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-)* за номером NCT04595929 [10]. В марте 2021 г. в исследовании был включен первый пациент.

Дизайн исследования предусматривает одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование, оценивающее преимущества применения метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного РЖ Т3–4 и(или) поражением регионарных лимфатических узлов без отдаленных метастазов и негативной цитологией при перитонеальном смыве (cyt-) в сравнении со стандартным лечением. Схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Цель исследования заключается в улучшении результатов комплексного лечения больных местно-распространенным РЖ посредством выполнения интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC).

Основная задача: оценить преимущества применения метода PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного рака по сравнению со стандартным лечением.

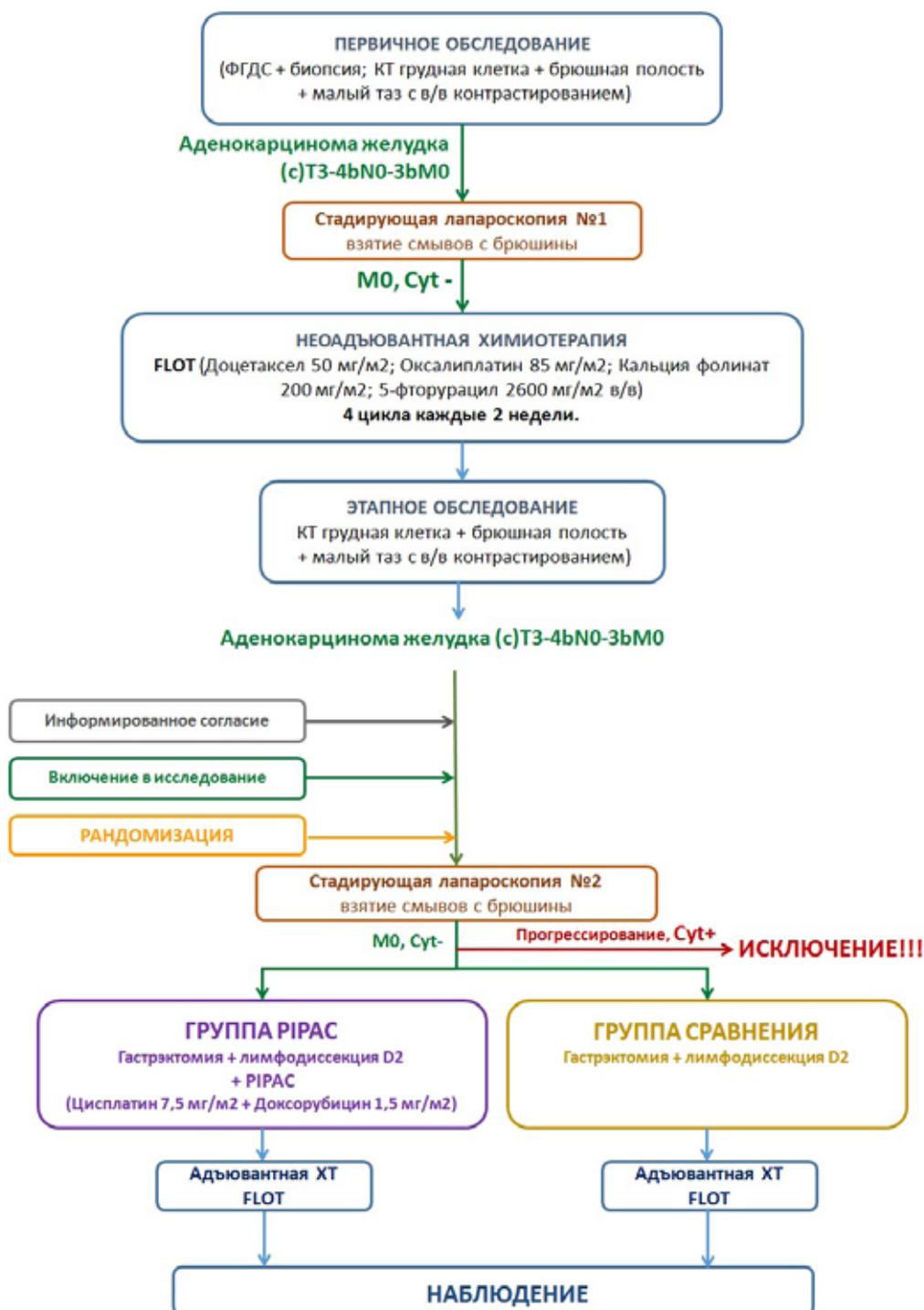
Первичная конечная точка исследования: общая выживаемость (за время наблюдения).

Вторичные конечные точки исследования:

- безрецидивная выживаемость;
- частота развития перитонеального карциноматоза;
- частота серьезных нежелательных явлений (СТСАЕ-5);
- качество жизни пациентов в послеоперационном периоде (EORTC QLQ-C30 — European Organization for Research and Treatment of Cancer-quality of life questionnaire);
- интенсивность болевого синдрома (Визуально-аналоговая шкала);
- послеоперационная смертность и осложнения (Clavien-Dindo classification).

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие;
- возраст пациентов 18-70 лет вне зависимости от пола;
- диагноз по TNM рак желудка Т3–4Вn любаяM0;
- гистологический тип: аденокарцинома;
- цитологически негативный смыв с брюшины, взятый при первичной и повторной диагностических лапароскопиях;
- установленные клинически показания к выполнению радикального оперативного вмешательства;
- проведенные 4 цикла неоадьювантной химиотерапии FLOT (fluorouracil/флуорOURACIL/5FU, leucovorin/лейковорин/фолиевая кислота, oxaliplatin /оксалиплатин, docetaxel /доцетаксел);



— статус ECOG — 0-2.

Критерии не включения:

- наличие отдаленных метастазов при первичном стадировании;
- проведенная химиотерапия без диагностической лапароскопии;
- первично-множественный синхронный или метакронный рак;
- наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятия решения об участии в исследовании пациента;
- беременность или период лактации;

— наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения;

- наличие цитологически определяемых опухолевых клеток в перитонеальном смыве при первичной стадирующей лапароскопии;
- наличие кровотечения, перфорации опухоли.

Критерии исключения из исследования:

- прогрессирование основного заболевания на фоне проведенной неоадьювантной химиотерапии;

— цитологически определяемые опухолевые клетки в перитонеальных смывах при лапароскопии после неоадьювантной химиотерапии;

— отказ пациента от дальнейшего участия в протоколе исследования.

*Дизайн исследования*

— Н0 (нулевая гипотеза) — применение метода РІРАС в комплексном лечении местно-распространенного РЖ по результатам общей выживаемости больных превосходит стандартное лечение.

Н1 (альтернативная гипотеза) — применение метода РІРАС в комплексном лечении местно-распространенного РЖ не улучшает результатов общей выживаемости в сравнении со стандартным лечением

### Дизайн исследования

Больные из группы активного контроля подвергаются следующим видам лечения: периперитонеальной химиотерапии и гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

Больные из экспериментальной группы (группа РІРАС): периперитонеальной химиотерапии, гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 и интраоперационной аэрозольной химиотерапией под давлением цисплатина в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицина — 1,5 мг/м<sup>2</sup>.

Наблюдение за пациентами осуществляется в течение послеоперационного периода в стационаре и в течение последующих 5 лет амбулаторно.

*Этические принципы проведения исследования.* Анализ данных обследований, проведенного лечения производится только при наличии информированного согласия пациента на обработку персональных данных, данные обезличиваются. Персональные данные не передаются третьим лицам в соответствии с федеральным законом от 27 июля 2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в исследовании без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в исследовании может быть прекращено в любой момент по решению исследователя.

*Описание процедуры рандомизации.* Включение пациентов производится в результате скрининга и определения соответствия пациентов критериям исследования. Рандомизация пациентов и обработка данных осуществляется в центре обработки данных ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты распределяются согласно рандомизации 1:1 на две равные группы по 152 человека. Общее количество включенных пациентов составит 304 человека. Пациенты ран-

домизируются в соотношении один к одному: на группу активного сравнения (группа РІРАС: неоадьювантная химиотерапия — гастрэктомия с диссекцией лимфатических узлов D2 — РІРАС и группу активного контроля: неоадьювантная химиотерапия — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 без РІРАС (см. рис. 1).

Адьювантная химиотерапия проводится по результату патоморфологического исследования операционного материала в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению РЖ [11, 12].

*Описание методики.* Стадирующая лапароскопия и взятие перитонеальных смывов. Стадирующая лапароскопия осуществляется дважды за период исследования. Первый раз стадирующая лапароскопия выполняется после первичного обследования пациента, если по результатам инструментальных методов исследования отсутствуют явные критерии невключения пациента в исследование: фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) с биопсией, компьютерная томография (КТ) груди, живота и малого таза с контрастированием. После визуального осмотра всех доступных отделов брюшной полости, при отсутствии видимых метастазов, проводится смыв с брюшины: брюшная полость орошается 2000 мл 0,9% раствора NaCl (нормальный физиологический раствор) — по 500 мл на каждый из квадрантов и оставляется в брюшной полости на 30 мин. Затем вся жидкость аспирируется из четырех разных квадрантов брюшной полости: левый верхний квадрант — правый верхний квадрант — левый нижний квадрант — правый нижний квадрант. Вся собранная жидкость отправляется в цитологическую лабораторию, где осуществляется ее цитологический анализ. Второй раз стадирующая лапароскопия осуществляется после завершения неоадьювантной химиотерапии, непосредственно перед рандомизацией и выполнением радикального оперативного вмешательства. При второй лапароскопии оценивается эффект от предоперационной химиотерапии, а именно: категория Т (наличие серозной инвазии, врастание в соседние органы), отсутствие отдаленных метастазов, с целью принятия решения об осуществимости радикального оперативного вмешательства. Осуществляется повторный смыв с брюшины по методике, указанной выше. При обнаружении опухолевых клеток при цитологическом исследовании пациент исключается из протокола исследования.

*Предоперационная химиотерапия.* Химиотерапевтическое лечение проводится согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России [11, 12]. После получения заключения цитологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования операционного материала делается заключение о наличии по-

казаний к проведению неоадьювантной химиотерапии. Применяемая схема химиотерапевтического лечения FLOT (доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>; оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>; кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup>; 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> в/в) — 4 цикла каждые 2 нед.

*Предоперационное обследование и подготовка.* Предоперационное обследование и подготовка пациента к оперативному вмешательству проводится в соответствии с правилами, принятыми в центре. В случае необходимости проведения лечения, направленного на компенсацию сопутствующей патологии, оно проводится до включения пациентов в исследование.

*Оперативное вмешательство.* Операция проводится под эндотрахеальным наркозом, при возможности дополняется эпидуральной анестезией. Гастрэктомия выполняется открытым способом. Способы реконструкции пищеварительного тракта — любые общепризнанные. По завершении основного этапа операции (гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, лимфодиссекции D2) брюшная полость осушается, проводится тщательный осмотр на гемостаз и наличие инородных тел в брюшной полости. Данные интраоперационной ревизии, основные этапы, выполненный объем операции, дата, время начала и конца вмешательства, объем кровопотери, наличие и объем гемотрансфузии регистрируются в протоколе операции, а также в индивидуальной регистрационной карте исследуемого.

Методика проведения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC). По завершении основного этапа операции (гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, лимфодиссекции D2) брюшная полость осушается, проводится тщательный осмотр на гемостаз и наличие инородных тел в брюшной полости. Брюшная полость ушивается наглухо, в параумбиликальной области устанавливается троакар с видеосистемой. В случае, если по завершению операции устанавливались дренажные трубки, последние перекрывают. Создается карбоксиперитонеум 12 мм рт. ст. Устанавливается дополнительный троакар размером 10 мм. Подключается форсунка-распылитель к ангиографическому инжектору высокого давления и вводится в 10 мм троакар. Проверяется герметичность брюшной полости. Начинается подача растворов химиопрепаратов: Цисплатин в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> вводится в растворе натрия хлорида (NaCl) 0,9% общим объемом 150 мл; доксорубин — в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> в растворе NaCl 0,9% общим объемом 50 мл. Введение осуществляется со скоростью 30 мл/мин, максимальное давление 200 psi. Процесс введения препаратов контролируется по монитору. В течение всего процесса введения химиопрепарата осуществ-

ляется равномерное перемещение форсунки по кругу во все отделы брюшной полости. Карбоксиперитонеум поддерживается в течение 30 мин. По окончании сеанса аэрозоль эвакуируется отсосом в закрытую систему сброса медицинских газов через 2 последовательно установленных микропористых фильтра. Троакары удаляются с ушиванием мест проколов. Дренажная трубка открывается спустя 30 мин после окончания оперативного вмешательства.

*Послеоперационное лечение.* Лечение в послеоперационном периоде проводится согласно стандартам, принятым в центре. Основные параметры течения послеоперационного периода указываются в индивидуальной регистрационной карте исследуемого (дата поступления и выписки, в случаях, если выписка задерживается по социальным показаниям, указывается дата, когда пациент мог быть выписан по медицинским показаниям, дата восстановления перистальтики, отхождения газов, начала перорального питания, двигательной активности, сроки пребывания в отделении реанимации, наличие и объем гемотрансфузий). В случае возникновения осложнений, последние классифицируются по классификации Clavien-Dindo. Лечение осложнений производится по принятым в каждом стационаре стандартам и определяется лечащим врачом. Информация о возникновении, течении и лечении осложнений заносится в индивидуальную регистрационную карту исследуемого.

*Адьювантная химиотерапия.* Назначается при наличии показаний согласно действующим клиническим рекомендациям лечения с учетом результатов гистологического исследования операционного материала [11, 12].

*Наблюдение за пациентами.* График визитов, обследования и наблюдения пациентов в ходе исследования представлен в таблице. Послеоперационное наблюдение включает выполнение КТ груди, живота и малого таза, ФГДС через 6 и 12 мес, далее ежегодно в течение периода наблюдения, а также осмотры или, при невозможности явки на осмотр, телефонные звонки через 30 дней после операции, далее каждые 3 мес в течение 5 лет после операции.

Во время наблюдения регистрируется развитие осложнений, этапы дополнительного лечения, выявленные рецидивы или прогрессирование основного заболевания. Рецидив или прогрессирование заболевания определяются при инструментальном выявлении местного рецидива (ФГДС, КТ) или отдаленных метастазов (КТ), серологический рецидив констатируется при повышении уровня РЭА более чем в 3 раза от базового уровня. Лечение рецидива или прогрессирования заболевания осуществляется в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

**График визитов, обследования и наблюдения пациентов в ходе исследования**

Вид исследования	Скрининг	Предоперационное обследование (после ХТ)	Операция	Послеоперационный период (6 дней)	1 месяц	3 мес	6 мес	12 мес	2 года	3 года	4года	5 лет
Информированное согласие	V											
Осмотр/Анамнез	V	V										
Осмотр/телефонный звонок					V	V	V	V	V	V	V	V
Фиброгастроскопия	V	V					V	V	V	V	V	V
Гистологическое заключение	V											
КТ груди, живота, малого таза	V	V				V	V	V	V	V	V	V
Онкомаркер РЭА	V	V				V	V	V	V	V	V	V
Лабораторные анализы	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Заключение терапевта/анестезиолога	V	V										
Качество жизни	V			V	V	V	V	V	V	V	V	V
Планирование операции		V										
Нежелательные явления				V	V	V	V	V	V	V	V	V

Выполняется оценка качества жизни по валидизированным опросникам EORTC QLQ-C30. Пациентам, отказавшимся от лечения и наблюдения, будет предложено продолжение сбора данных об их здоровье и наблюдение без лечебных манипуляций.

Допускается отклонение сроков визитов: на 30 день  $\pm 2$  дня, остальные визиты  $\pm$ неделя. Данные о проведенных визитах вносятся в индивидуальную регистрационную карту исследуемого в течение 5 рабочих дней. Оценка качества жизни производится при помощи опросников, заполняемых пациентами до операции, на 30-й день, через 3 мес, через год, 3 года и 5 лет после операции.

*Статистический анализ.* На этапе планирования исследования при определении объема выборки использовались имеющиеся данные популяционных исследований выживаемости больных, согласно которым средняя 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих РЖ составляет 55–65%. Предполагается увеличение 5-летней выживаемости при проведении РИРАС до 75–80%. При расчете объема выборки, исходя из предполагаемой выживаемости больных, в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости  $\alpha=0,05$ , мощностью исследования 80% и с учетом прогнозируемой 10% поправки на несоответствие (исключение пациентов из протокола до окончания лечения), объем выборки составил 304 пациента. Предполагая наличие возможной раз-

ницы в 5-летней выживаемости в 10–15%, вывод о превосходстве тактики лечения посредством добавления к комплексному лечению интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (РИРАС) будет сделан при простом статистическом превосходстве выживаемости в группе активного сравнения (РИРАС) над группой активного контроля.

### Обсуждение и заключение

В настоящее время существует вопрос, каким образом, помимо стандартного комплексного лечения при местно-распространенном РЖ, можно уменьшить риск развития перитонеального канцероматоза и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, перенесших радикальное лечение.

На современном этапе в мире существуют несколько вариантов регионарных воздействий, основными из которых являются методика внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии (НИРЕС) и внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (РИРАС), применение которых в дополнение к существующим подходам улучшает результаты лечения пациентов РЖ [13–15].

Имеются исследования, которые демонстрируют увеличение безрецидивной выживаемости и снижение частоты перитонеального метастазирования практически в 2 раза у пациентов, по-

лучивших HIPEC после D2 гастрэктомии [16]. Внутривнутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC) — новая технология доставки химиопрепаратов к опухолевым узлам на поверхности брюшины, которая согласно проведенным исследованиям может иметь некоторые преимущества перед HIPEC. Ввиду относительной новизны метода публикаций по данной методике сравнительно мало, к тому же они относятся прежде всего к доказательству безопасности метода [9, 17]. Показано, что метод PIPAC достоверно снижает индекс перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index — PCI) и объем опухолевого асцита, а также увеличивает медиану выживаемости у пациентов с РЖ и вторичным поражением брюшины, обладает кумулятивным эффектом за счет возможности повторного использования [18]. При этом отсутствуют рандомизированные клинические исследования по изучению долгосрочных онкологических результатов PIPAC при применении методики в качестве профилактической меры при местно-распространенном РЖ. Данный аспект побудил авторов к настоящему рандомизированному исследованию, посвященному проведению методики PIPAC больным с местно-распространенным РЖ с высоким риском развития карциноматоза брюшины в адьювантном режиме в дополнение к стандартному лечению.

Проводимое в настоящее время одноцентровое, проспективное, рандомизированное клиническое исследование GASPACCO предоставит возможность уточнить преимущества применения метода интраоперационной внутривнутрибрюшной аэрозольной химиотерапии PIPAC в комплексном лечении местно-распространенного РЖ с негативными результатами цитологического исследования при перитонеальном смыве, по сравнению со стандартным лечением, согласно современным принципам доказательной медицины.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов

#### Финансирование

Разработка дизайна исследования, анализ и обработка полученных данных финансируются в рамках государственного финансирования научной деятельности в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Moraga-Serrano PE. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study // JAMA Oncol. 2018.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy // Ann Surg Oncol. 2010;17(9):2370–7. doi:10.1245/s10434-010-1039-7.
- Lee JH, Kim JG, Jung HK et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach // J Gastric Cancer. 2014;14(2):87–104.
- Rau B, Brandl A, Piso P et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database // Gastric Cancer. 2020;23(1):11–22.
- Fujitani, Kazumasa et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial // The Lancet Oncology. 2016;17(3):309–318.
- Kok HP et al. Heating technology for malignant tumors: A review // International Journal of Hyperthermia. 2020;37(1):711–741.
- Zhuang Xuhui, He Yuewen, Ma Wuhua. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery // Scientific Reports. 2022;12:2583. doi:10.1038/s41598-022-06417-y
- Zhang JF, Lv L, Zhao S et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages // Ann Surg Oncol. 2022;29:3170–3186.
- Girardot-Miglierina, Arnaud, Clerc, Daniel, Alyami, Mohammad, Villeneuve, Laurent, Sgarbura, Olivia, Reymond, Marc-André, Hübner, Martin and on behalf of the ISSPP PIPAC study group. Consensus statement on safety measures for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy // Pleura and Peritoneum. 2021;6(4):139–149. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595929>
- Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Рак желудка: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2020. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_zheludka](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka) [Besova NS, Kalinin AE, Nered SN et al. Gastric cancer. Clinical recommendations. The Ministry of Health of the Russian Federation. The All-Russian National Union «Association of Russian oncologists», the All-Russian Social Action Organization «Russian Community of Clinical Oncology». 2020 (In Russ.)]. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_zheludka](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka)
- Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021;11:21 [Besova NS, Tryakin AA, Artamonova EV et al. Practical Recommendations on Drug Treatment for Gastric Cancer // Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2. 2021;11:21 (In Russ.)].
- Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis // J Gastrointest Surg. 2016;20:367–73. doi:10.1007/s11605-015-2995-9
- Sun J, Song Y, Wang Z et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal inva-

- sion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *BMC Cancer*. 2012;12(1):526.
15. Wagner AD, Syn NL, Moehler M et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD004064.
  16. Desiderio J, Chao J, Melstrom L et al. The 30-year experience – a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer // *Eur J Cancer*. 2017;79:1–14.
  17. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A et al. Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, phase-2 study (PIPAC-GA2) // *Pleura Peritoneum*. 2016;1:159–166.
  18. Solass W., Kerb R., Muerdter T et al. Reymond Intra-peritoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy // *Ann. Surg. Oncol*. 2014;21(2):553–559.

Поступила в редакцию 08.08.2022 г.  
Получена после доработки 20.09.2022 г.

*A.A. Zakharenko, M.A. Beliaev, I.V. Vervekin,  
S.F. Bagnenko*

**Application of the method of intraoperative intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in complex treatment of locally advanced gastric cancer with cytologically negative peritoneal lavages: the protocol for GASPACCO clinical trial**

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
Russia

Abstract. Concept of regional impact on tumor cells, based on the delivery of high doses of a chemotherapeutic drug with

an acceptable level of systemic toxicity directly into the peritoneum, is thought to be a promising strategy for prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis.

Intra-abdominal pressurized aerosol chemotherapy (PIPAC — Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) is a new technology for delivering a chemotherapy drug to the peritoneum for prophylactic purposes in case of advanced gastric cancer, the efficacy and safety of which has not yet been confirmed in randomized clinical trials.

Materials and methods. The clinical trial protocol GASPACCO (Oncological Benefits of PIPAC in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt-), initiated by First Pavlov State Medical University of St. Petersburg has been presented. The clinical trial has been registered on the ClinicalTrials.gov portal under NCT04595929 number.

The study design: a single-center, prospective, randomized clinical trial evaluating the benefits of the intraoperative intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) method in the course of the complex treatment of locally advanced T3-4 gastric cancer and/or with regional lymph nodes affected without distant metastases and negative cytology from peritoneal lavage (cyt-), as compared to standard treatment.

Primary endpoint of the study is overall survival (during the follow-up). Secondary endpoints of the study are recurrence-free survival, incidence of peritoneal carcinomatosis, incidence of serious adverse events, quality of the patients' life during the postoperative period (EORTC QLQ-C30), intensity of pain syndrome, postoperative mortality and complications.

Materials and methods. Randomization 1:1 for inclusion of 152 patients in each of two arms: the PIPAC group of the active comparison (4 cycles of neoadjuvant chemotherapy FLOT — gastrectomy with D2 lymph nodes dissection - PIPAC) and the active control group (neoadjuvant chemotherapy - gastrectomy with D2 lymph nodes dissection without PIPAC).

Results and discussion. In order to assess the benefits of using the PIPAC method in the course of complex treatment of locally advanced cancer, as compared to standard treatment, 304 patients with locally advanced gastric cancer are planned to be included in the GASPACCO clinical trial.

**Key words:** gastric cancer, PIPAC, regional chemotherapy, randomized trial

**Сведения об авторах**

*Захаренко Александр Анатольевич*, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, 9516183@mail.ru

*Беляев Михаил Алексеевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник, руководитель отделения абдоминальной онкологии, зам. главного врача клиник по онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, 8628926@mail.ru

*Вервекин Илья Валерьевич*, ординатор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, iivervekin@yandex.ru

*Багненко Сергей Федорович*, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, rector@1spbmgmu.ru

*Aleksandr Anatol'evich Zakharenko*, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, 9516183@mail.ru

*Mikhail Alekseevich Beliaev*, MD, PhD, Researcher, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy Head Physician of oncology clinics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, 8628926@mail.ru

*Ilya Valerievich Vervekin*, MD, Resident of the Department of Oncology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, iivervekin@yandex.ru

*Sergei Fedorovich Bagnenko*, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Rector of First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia, rector@1spbmgmu.ru