

© М.И. Служев<sup>1,2</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,2</sup>, Г.М. Телетаева<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,3</sup>,  
 Д.Х. Латипова<sup>1,3</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>, Е.В. Ткаченко<sup>1</sup>, С.В. Кондратьев<sup>1</sup>, Н.А. Бриш<sup>1</sup>,  
 Ю.В. Алексеева<sup>1</sup>, Т.В. Шаронова<sup>1</sup>, К.Е. Кацуба<sup>1</sup>, А.В. Малек<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1,4</sup>

## Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Maksim I. Sluzhev<sup>1,2</sup>, Vladislav V. Semiglazov<sup>1,2</sup>, Gulfiya M. Teletaeva<sup>1</sup>, Aleksei V. Novik<sup>1,3</sup>,  
 Dilorom Kh. Latipova<sup>1,3</sup>, Anna I. Semenova<sup>1</sup>, Elena V. Tkachenko<sup>1</sup>, Sergey V. Kondratyev<sup>1</sup>,  
 Nadezhda A. Brish<sup>1</sup>, Yuliya V. Alekseeva<sup>1</sup>, Tatiana V. Sharonova<sup>1</sup>, Konstantin E. Katsuba<sup>1</sup>,  
 Anastasia V. Malek<sup>1</sup>, Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1,4</sup>

## Plasmapheresis Combined with First-Line mFOLFOX-6 and Bevacizumab Therapy in Metastatic Colorectal Cancer

<sup>1</sup>N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Заболеваемость и смертность при метастатическом колоректальном раке (мКРР) остается высокой. Имеется потребность в снижении частоты осложнений и повышении качества жизни у пациентов с мКРР, получающих терапию по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Учитывая известную роль внеклеточных везикул в канцерогенезе и их повышенный уровень при колоректальном раке, обоснованным выглядит коррекция их содержания с помощью плазмафереза и их использование в качестве предиктивных биомаркеров.

**Цель.** Определение эффективности и безопасности проведения первой линии лекарственной терапии на фоне плазмафереза у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул.

**Материалы и методы.** С июня 2020 по апрель 2023 г. в проспективное открытое одноцентровое исследование включены 58 пациентов с мКРР. В исследуемой группе (n = 28) проводили терапию по схеме «плазмаферез + mFOLFOX-6 + бевацизумаб», в контрольной группе (n = 30) — «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Оценивали объективный ответ (ОО) по критериям RECIST 1.1, бессобытийную выживаемость (БСВ), общую выживаемость (ОВ), токсичность лечения (СТСАЕ 5.0) и качество жизни (QLQ C30). В плазме крови изучали уровень внеклеточных везикул (ВВ).

**Introduction.** Metastatic colorectal cancer (mCRC) continues to demonstrate persistently high incidence and mortality rates. There remains an unmet need to reduce treatment-related complications and improve quality of life in mCRC patients receiving the mFOLFOX-6 + bevacizumab treatment. Emerging evidence suggests extracellular vesicles (EVs) play a significant role in colorectal carcinogenesis, with elevated levels observed in mCRC patients. These findings suggest potential utility for EVs — both as therapeutic targets through plasmapheresis-mediated reduction and as predictive biomarkers.

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy and safety profile of combining plasmapheresis with first-line mFOLFOX-6/bevacizumab therapy in mCRC patients, with particular focus on EV levels.

**Materials and Methods.** This prospective, open-label, single-center study was conducted from June 2020 to April 2023 and included 58 patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Patients were divided into two groups: the experimental group (n = 28) received plasmapheresis combined with mFOLFOX-6/bevacizumab, while the control group (n = 30) received mFOLFOX-6/bevacizumab alone. Endpoints included objective response rate (ORR, RECIST 1.1), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS), treatment toxicity (CTCAE v5.0), quality of life (EORTC QLQ-C30), and plasma EVs levels.

**Результаты.** Показатели эффективности были сопоставимы (ОО: 39 против 30 %,  $p > 0,05$ ; БСВ: 10,7 против 10,0 мес.,  $p = 0,51$ ; ОВ: 28,4 мес. против «медиана не достигнута»,  $p = 0,43$ ). В исследуемой группе реже наблюдались осложнения: анемия 1–2-й стадии (29 против 67 %,  $p = 0,005$ ), тромбоцитопения 1–2-й стадии (4 против 27 %,  $p = 0,005$ ) и артериальная гипертензия 1–2-й стадии (7 против 30 %,  $p = 0,043$ ). В исследуемой группе улучшилось эмоциональное функционирование ( $p = 0,013$ ), а в контрольной группе снижалось физическое функционирование ( $p = 0,005$ ) и повышался уровень слабости ( $p < 0,001$ ). Определен пороговый уровень ВВ =  $2,0 \cdot 10^{11}$ , выше которого наблюдается рост опухоли  $> 0$  % (AUC 0,938 (95 % ДИ, 0,762–1,0),  $p = 0,043$ ).

**Выводы.** Добавление плазмафереза не влияет на эффективность первой линии лечения мКРР по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб», но снижает токсичность и улучшает качество жизни. Уровень ВВ после плазмафереза предсказывал рост опухоли, но требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак; плазмаферез; первая линия; mFOLFOX-6 + бевацизумаб; пороговый уровень; внеклеточные везикулы

Для цитирования: Служев М.И., Семиглазов В.В., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Шаронова Т.В., Капуба К.Е., Малек А.В., Семиглазова Т.Ю. Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2396

✉ Контакты: Служев Максим Иванович, sluzhemaxim@mail.ru

## Введение

Рак толстой и прямой кишки (колоректальный рак) остается одной из наиболее значимых онкологических патологий в глобальных масштабах. Согласно статистике 2023 г., в Российской Федерации данное заболевание находится на третьей позиции по распространенности (27,96 случаев на 100 тыс. человек) и на второй — по уровню смертности (12,88 на 100 тыс. населения) [1]. При лечении метастатического колоректального рака (мКРР) стандартом является комбинированный подход, включающий полихимиотерапию и таргетные препараты. Однако создание и внедрение новых противоопухолевых средств требует значительных временных затрат и усилий. Последние существенные достижения в терапии мКРР, такие как применение ингибиторов VEGF (бевацизумаба, афлиберцепта, регорафениба), были реализованы приблизительно десятилетие назад [2]. Основу медикаментозного лечения мКРР составляют такие препараты, как фторурацил, оксалиплатин и бевацизумаб, которые широко применяются в клинической практике. Применение данных лекарственных средств часто сопровождается побочными эффектами. Наиболее распространенными нежелательными реакциями выступают нарушения со стороны кроветворной

**Results.** Efficacy outcomes were comparable between groups: ORR: 39 (experimental) vs. 30 % (control),  $p > 0.05$ ; PFS: 10.7 vs. 10.0 months,  $p = 0.51$ ; OS: 28.4 months (experimental) vs. median not reached (control),  $p = 0.43$ . The experimental group demonstrated significantly reduced complications: anemia (G1–2): 29 vs. 67 %,  $p = 0.005$ ; thrombocytopenia (G1–2): 4 vs. 27 %,  $p = 0.005$ ; hypertension (G1–2): 7 vs. 30 %. Emotional functioning improved in the plasmapheresis group ( $p = 0.013$ ), whereas the control group showed worsened physical functioning ( $p = 0.005$ ) and increased fatigue ( $p < 0.001$ ). A threshold EV level of  $2.0 \times 10^{11}$  particles/mL was identified, above which tumor progression ( $> 0$  % growth) was observed (AUC 0.938, 95% CI 0.762–1.0,  $p = 0.043$ ).

**Conclusion.** The addition of plasmapheresis to mFOLFOX-6/bevacizumab did not enhance antitumor efficacy but significantly reduced toxicity and improved quality of life in mCRC patients. EV levels post-plasmapheresis showed predictive potential for tumor growth, warranting further investigation.

**Keywords:** metastatic colorectal cancer; plasmapheresis; first line; mFOLFOX-6 + bevacizumab; threshold level; extracellular vesicles

**For Citation:** Maksim I. Sluzhev, Vladislav V. Semiglazov, Gulfiya M. Teletaeva, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova., Anna I. Semenova, Elena V. Tkachenko, Sergey V. Kondratyev, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Tatiana V. Sharonova, Konstantin E. Katsuba, Anastasia V. Malek, Tatiana Yu. Semiglazova. Plasmapheresis combined with first-line mFOLFOX-6 and bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2396

системы (снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов), а также диарея, рвота, наряду с повышением артериального давления. Минимизация токсических эффектов химиотерапии способна повысить допустимую дозовую нагрузку и, соответственно, результативность лечения. Тем не менее, для таких препаратов, как оксалиплатин, фторурацил и бевацизумаб в настоящее время отсутствуют специализированные способы уменьшения их токсичности кроме коррекции дозировок и симптоматической терапии возникших побочных реакций. Применение плазмафереза в качестве метода детоксикации в контексте снижения токсичности противоопухолевых препаратов пока не исследовалось, что представляет собой перспективное направление для изучения.

Мониторинг качества жизни приобретает ключевое значение в терапии больных с мКРР, поскольку обладает высокой прогностической ценностью и служит важным критерием оценки эффективности лечения [3]. Регулярный анализ этого показателя позволяет своевременно корректировать терапевтическую схему, что особенно важно при пролонгированном лечении и динамическом наблюдении [4]. Учет качества жизни играет определяющую роль при подборе персонализированной терапии. Индивидуализа-

ция лечения с ориентацией на данный параметр способствует сохранению приемлемого уровня физического функционирования и повышает приверженность пациентов к длительной противоопухолевой терапии.

Современные исследования все больше фокусируются на изучении влияния внеклеточных везикул (ВВ) на процесс развития злокачественных опухолей. Циркулирующие в кровотоке микрочастицы, остающиеся малоизученным компонентом плазмы, имеют размеры от 40 до 100 нм [5]. Они активно секретируются клетками и играют важную роль в межклеточной коммуникации. Плазменные ВВ представляют гетерогенную популяцию, включающую частицы тромбоцитарного, эндотелиального [6, 7] и опухолевого происхождения [8]. Исследования свидетельствуют о значительном повышении концентрации циркулирующих ВВ в кровотоке пациентов при развитии злокачественных новообразований, включая колоректальный рак [9, 10]. Накоплено большое количество данных, указывающих на участие ВВ в канцерогенезе КРР. Известно, что ВВ, секретируемые метастатическими клетками КРР, усиливают пролиферативную активность и миграционную способность первичных опухолевых клеток [11]. Также есть данные, что в условиях гипоксии злокачественные клетки активируют секрецию ангиогенных факторов через внеклеточные везикулы, запуская процесс неоангиогенеза. Согласно последним данным Zhang et al., ВВ, выделенные из стареющих опухолевых клеток в условиях химиотерапии, стимулируют развитие КРР за счет активации NFκB-сигнального пути с последующей его транслокацией в ядро [12]. ВВ способны частично обеспечивать трофическую поддержку злокачественного роста, компенсируя метаболические потребности опухоли. В частности, в работе Zhang et al. продемонстрировано, что ВВ, продуцируемые KRAS-мутантными клетками колоректального рака, индуцируют Варбург-эффект в реципиентных эпителиальных клетках кишечника как *in vitro*, так и *in vivo* [13]. ВВ, продуцируемые злокачественными клетками, модулируют иммунный надзор [14] и опосредуют развитие лекарственной устойчивости, в том числе за счет элиминации химиотерапевтических агентов из опухолевых клеток. В исследовании Wei et al. выявлен ранее неизвестный механизм формирования резистентности к фторурацилу при КРР, связанный с активацией гена VMP1 и последующим усилением секреции ВВ [15]. Особую роль в развитии лекарственной устойчивости играет Wnt-сигналинг. Так, Hu et al. продемонстрировали, что опухоль-ассоциированные фибробласты через ВВ индуцируют устойчивость к фторурацилу и оксалиплатину,

активируя Wnt-сигнальный путь [16, 17]. Учитывая диагностический потенциал ВВ (повышенная концентрация при КРР) и функциональную значимость в канцерогенезе, перспективным направлением является разработка стратегий контроля уровня ВВ. Одновременно анализ состава ВВ открывает возможности для их использования в качестве предиктивных биомаркеров, позволяя персонализировать терапию на основе молекулярного профиля опухоли. Цель исследования — определение эффективности и безопасности проведения первой линии лекарственной терапии на фоне плазмафереза у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул.

## Материалы и методы

### Пациенты

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. С июня 2020 по апрель 2023 г. в когортное проспективное открытое одноцентровое исследование в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было включено 58 пациентов с мКРР (*de novo* или прогрессирование спустя более 12 мес. после окончания адъювантной химиотерапии), ECOG 0-2 и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес.

### Клиническая характеристика пациентов

В исследуемой группе из 28 пациентов проводилась первая линия химиотаргетной терапии по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» в сочетании с плазмаферезом первые три цикла и далее — продолжение «mFOLFOX-6 + бевацизумаб», а в контрольной группе из 30 пациентов — только 1 линия лечения по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Группы были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

### Метод проведения плазмафереза

Плазмаферез выполняли на оборудовании «Гемофеникс» (модель АМПлд-ТТ) с применением одноразового стерильного мембранного плазмодельфильтра ПФМ-01-ТТ («Роса») по одноигольной методике. В течение первых трех циклов «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» выполняли по три процедуры плазмафереза (всего девять процедур) — в 1-й, 3-й и 5-й дни, а на 7–9-е дни проводили «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». За один сеанс удаляли плазму в объеме 10 мл/кг массы тела пациента. Восполнение жидкости производилось естественным путем.

### Анализ клинической эффективности

Для оценки клинической эффективности терапии определяли объективный ответ по критериям RECIST 1.1 для солидных опухолей [18]. Бессобытийную выживаемость (БСВ) рассчитывали от момента включения пациента

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика		«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	P
Средний возраст, колебания		56 (26–75)	63 (33–76)	0,459
Пол	Мужской	43 %	50 %	0,853
	Женский	57 %	50 %	0,675
Локализация первичной опухоли	Правосторонняя	20 %	32 %	0,381
	Левосторонняя	80 %	68 %	0,219
Молекулярные маркеры	KRAS	14 из 28 (50 %)	15 из 30 (50 %)	0,639
	NRAS	2 из 28 (7 %)	4 из 30 (13 %)	0,241
	BRAF	3 из 28 (10 %)	2 из 30 (7 %)	0,314
	MSI	0	1 из 26 (4 %)	0,381
Локализация метастазов	Печень	90 %	82 %	0,433
	Легкие/Плевра	30 %	32 %	0,991
	Брюшина	7 %	21 %	0,211
Первично-метастатический КРР		93 %	93 %	0,639

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб; КРР — колоректальный рак.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic		PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Mean age, fluctuations		56 (26–75)	63 (33–76)	0.459
Gender	Male	43 %	50 %	0.853
	Female	57 %	50 %	0.675
Primary tumor localization	Right-sided	20 %	32 %	0.381
	Left-sided	80 %	68 %	0.219
Molecular markers	KRAS	14 out of 28 (50 %)	15 out of 30 (50 %)	0.639
	NRAS	2 out of 28 (7 %)	4 out of 30 (13 %)	0.241
	BRAF	3 out of 28 (10 %)	2 out of 30 (7 %)	0.314
	MSI	0	1 of 26 (4 %)	0.381
Metastatic sites	Liver	90 %	82 %	0.433
	Lungs/Pleura	30 %	32 %	0.991
	Peritoneum	7 %	21 %	0.211
Primary metastatic CRC		93 %	93 %	0.639

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab; CRC — colorectal cancer.

в исследование до наступления прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Общую выживаемость (ОВ) определяли как период от даты включения в исследование до смерти от любой причины.

#### Анализ токсичности и качества жизни

Все осложнения регистрировались в медицинских документах в соответствии с критериями NCI CTCAE v.5.0 [19]. Качество жизни пациентов оценивали с помощью основной шкалы опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) [20]. Пациенты самостоятельно заполняли опросники перед каждым циклом химиотерапии (первые три цикла).

#### Оценка изменения количества циркулирующих внеклеточных везикул

Для изучения опухоль-специфических циркулирующих внеклеточных везикул в плазме крови

у пациентов исследуемой группы брали кровь до и после плазмафереза, а в контрольной — до и после химиотерапии, используя вакутейнеры с ЭДТА (5 мл). После забора кровь центрифугировали (1500 об/мин, 15 мин), плазму переносили в стерильные пробирки и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Перед анализом образцы размораживали и последовательно центрифугировали (300g — 10 мин, 800g — 10 мин, 2200g — 10 мин), затем фильтровали через PES-фильтр 0,45 мкм. Далее готовили два раствора: раствор 1 (1,3 мл плазмы, 150 мкл полимера П1, 50 мкл полимера П2) и раствор 2 (1,3 мл PBS, 150 мкл П1, 50 мкл П2). После перемешивания на вортексе их инкубировали на шейкере ( $4^{\circ}\text{C}$ , 60 мин). Раствор 1 центрифугировали (1000g, 10 мин,  $4^{\circ}\text{C}$ ), супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в 1,4 мл раствора 2 (раствор 3),

снова центрифугировали (1000g, 10 мин, 4 °C), после чего осадок растворяли в 100 мкл PBS и инкубировали на шейкере (4 ч). Затем образец центрифугировали (3000g, 3 мин), супернатант переносили в чистую пробирку. Концентрацию и размер везикул определяли на анализаторе NanoSight NS300 (Malvern Panalytical, США), предварительно разбавив пробы PBS (1 : 1000 или 1 : 200). Настройки съемки: уровень камеры — 12, затвор — 1200, усиление — 125, порог — 5. Для каждого образца проводили пять измерений (30 сек, 749 кадров) в разных микрообъемах, усредняя данные. Всего анализировали 4–5 микрообъемов на образец.

Статистический анализ осуществляли непараметрическими методами. Тип распределения определили с помощью гистограмм распределения и критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Категориальные данные представлены как частота и процент. Категориальные переменные представлены в виде частот и процентов, непрерывные — как среднее ± стандартное отклонение или медиана с интерквартильным размахом для непараметрических данных. Анализ выживаемости проводили методом Каплана — Майера. Сравнение средних в несвязанных выборках выполняли с помощью U-критерия Манна — Уитни (ненормальное распределение). Для оценки различий качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляции между уровнями ВВ и объективного ответа анализировали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Методом Йодена при ROC-анализе определяли пороговый уровень ВВ. Уровень  $p < 0,05$  считался статистически значимым. Для

статистических тестов использовали программный пакет SPSS 23.0 (IBM, Чикаго, Иллинойс).

### Результаты

#### *Оценка показателей клинической эффективности при добавлении плазмафереза*

После трех циклов первой линии лечения все пациенты прошли плановое контрольное обследование для оценки динамики заболевания и эффективности противоопухолевой терапии, которая проводилась в соответствии с критериями RECIST 1.1. Динамический контроль осуществлялся каждые три цикла. Зафиксированы данные о наилучшем объективном ответе на лечение в исследуемой и контрольной группах (табл. 2).

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана — Майера. Медиана БСВ в исследуемой группе составила 10,7 мес. (95 % ДИ: 7,1–14,3), а в контрольной группе — 10,0 мес. (95 % ДИ: 7,9–12,1), различия между группами были статистически незначимы ( $p = 0,51$ ). Анализ ОВ показал, что в исследуемой группе медиана не была достигнута (95 % ДИ: 24,9–НД), тогда как в контрольной группе она составила 28,4 мес. (95 % ДИ: 19,3–37,6). Различия между группами были незначимы ( $p = 0,43$ ).

#### *Оценка токсичности комбинированного лечения*

При сравнении групп выявлено, что комбинация с плазмаферезом (исследуемая группа) ассоциировалась со значимо более низкой частотой анемии, тромбоцитопении и артериальной гипертензии 1–2-й степени, чем в контрольной группе (без плазмафереза). Кроме того, в группе с ПФ

**Таблица 2. Объективный ответ в исследуемой и контрольной группах**

Объективный ответ	«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Полный регресс	0 %	0 %	> 0,05
Частичный регресс	39 %	30 %	> 0,05
Стабилизация	54 %	70 %	> 0,05
Контроль заболевания	93 %	100 %	> 0,05
Прогрессирование	7 %	0 %	> 0,05

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб. Контроль заболевания включает полный регресс, частичный регресс и стабилизацию заболевания.

**Table 2. Objective response in the experimental and control groups**

Objective response	PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Complete response	0 %	0 %	> 0.05
Partial response	39 %	30 %	> 0.05
Stabilization	54 %	70 %	> 0.05
Disease control	93 %	100 %	> 0.05
Progression	7 %	0 %	> 0.05

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab. Disease control includes complete regression, partial regression and stabilization of the disease.

Таблица 3. Осложнения лечения в исследуемой и контрольной группах

Осложнение		«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Любые осложнения		28 (100 %)	29 (97 %)	1,000
Любые осложнения 3–4-й степени		8 (29 %)	7 (23 %)	0,767
Мукозит 1–2-й степени		1 (4 %)	3 (10 %)	0,612
Повышение АЛТ и АСТ 1–2-й степени		5 (18 %)	11 (37 %)	0,146
Гематологические осложнения	Анемия 1–2-й степени	8 (29 %)	20 (67 %)	0,005
	Нейтропения 1–2-й степени	13 (43 %)	17 (60 %)	0,202
	Тромбоцитопения 1–2-й степени	1 (4 %)	8 (27 %)	0,005
Гиперкреатининемия 1–2-й степени		1 (4 %)	5 (17 %)	0,195
Нейропатия 1–2-й степени		8 (29 %)	11 (37 %)	0,583
Диарея 1–2-й степени		7 (25 %)	15 (50 %)	0,062
Рвота 1–2-й степени		1 (4 %)	7 (23 %)	0,053
Тошнота 1–2-й степени		10 (36 %)	14 (45 %)	0,435
Слабость 1–2-й степени		27 (96 %)	30 (100 %)	0,483
Артериальная гипертензия 1–2-й степени		2 (7 %)	9 (30 %)	0,043
Кровотечение 1–2-й степени		1 (4 %)	1 (3 %)	1,000
Протеинурия		1 (4 %)	2 (7 %)	0,483

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб. Оценку значимости различия осложнений в двух группах производили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера.

Table 3. Treatment complications in the experimental and control groups

Complication		PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Any complications		28 (100 %)	29 (97 %)	1.000
Any complications of grade 3–4		8 (29 %)	7 (23 %)	0.767
Mucositis grade 1–2		1 (4 %)	3 (10 %)	0.612
Increased ALT and AST grade 1–2		5 (18 %)	11 (37 %)	0.146
Hematological complications	Anemia grade 1–2	8 (29 %)	20 (67 %)	0.005
	Neutropenia grade 1–2	13 (43 %)	17 (60 %)	0.202
	Thrombocytopenia grade 1–2	1 (4 %)	8 (27 %)	0.005
Hypercreatininemia grade 1–2		1 (4 %)	5 (17 %)	0.195
Neuropathy grade 1–2		8 (29 %)	11 (37 %)	0.583
Diarrhea grade 1–2		7 (25 %)	15 (50 %)	0.062
Vomiting grade 1–2		1 (4 %)	7 (23 %)	0.053
Nausea grade 1–2		10 (36 %)	14 (45 %)	0.435
Weakness grade 1–2		27 (96 %)	30 (100 %)	0.483
Arterial hypertension grade 1–2		2 (7 %)	9 (30 %)	0.043
Bleeding grade 1–2		1 (4 %)	1 (3 %)	1.000
Proteinuria		1 (4 %)	2 (7 %)	0.483

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab. The significance of differences in complications between the two groups was assessed using Pearson's  $\chi^2$  test and Fisher's exact test.

диарея наблюдалась в два раза реже, а частота рвоты 1–2-й степени снизилась с 23 до 4 %, однако данные различия не достигли заданного в исследовании уровня значимости (табл. 3).

#### Оценка качества жизни

При оценке качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 в течение первых трех циклов химиотерапии было обнаружено значимое различие в эмоциональном функцио-

нировании, которое появилось к третьему циклу ( $p = 0,032$ ), а различия в физическом функционировании ( $p = 0,027$ ) и слабости ( $p = 0,004$ ) — уже на втором цикле.

В ходе исследования было зафиксировано достоверное повышение уровня эмоционального функционирования в исследуемой группе на протяжении трех последовательных этапов измерения ( $p = 0,013$ ). При этом в группе контроля

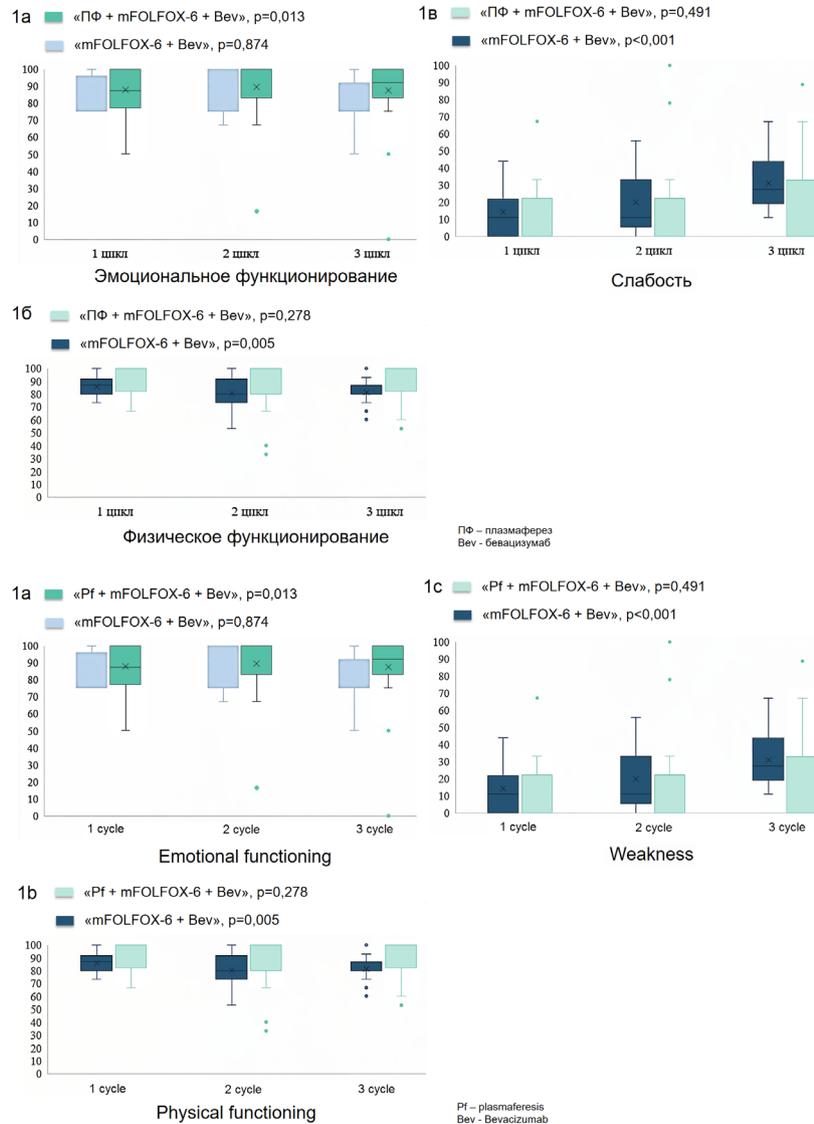


Рис. 1. Изменение показателей качества жизни: эмоционального функционирования (а), физического функционирования (б) и уровня слабости (в) в динамике первых трех циклов в исследуемой («плазмаферез + mFOLFOX-6 + бевацизумаб») и контрольной группах («mFOLFOX-6 + бевацизумаб»)

Fig. 1. Dynamics of quality-of-life parameters during the first 3 treatment cycles: (a) emotional functioning, (б) physical functioning, and (в) fatigue levels in the study group (plasmapheresis + mFOLFOX-6/bevacizumab) versus the control group (mFOLFOX-6/bevacizumab alone)

данный параметр не продемонстрировал существенных изменений (рис. 1, а). Для определения значимости разницы показателей функционирования качества жизни в динамике использовали тест Фридмана.

На протяжении трех циклов наблюдения в контрольной группе было зафиксировано статистически значимое снижение уровня физического функционирования ( $p = 0,005$ ), в то время как в исследуемой группе данный показатель оставался стабильным и не демонстрировал существенных изменений (рис. 1, б).

На протяжении трех циклов наблюдения в контрольной группе отмечалось достоверное увеличение выраженности слабости ( $p < 0,001$ ), тогда как в исследуемой группе данный показатель оставался стабильным (рис. 1, в).

#### Оценка уровня внеклеточных везикул

Результаты исследования показали значимую динамику снижения относительного уровня опухолевых ВВ ( $n = 16$ ;  $p = 0,004$  по тесту Фридмана). Дальнейший анализ продемонстрировал, что снижение было обусловлено эффектом только в группе с применением плазмафереза ( $n = 9$ ;  $p = 0,037$ , по тесту Фридмана). На рис. 2 представлены индивидуальные изменения относительного уровня ВВ у пациентов в двух группах.

После проведения трех сеансов плазмафереза было отмечено значимое изменение уровня ВВ (тест Вилкоксона,  $p = 0,015$ ). При этом статистически значимых различий в уровне ВВ непосредственно до и после первого и второго циклов ПХТ выявлено не было.

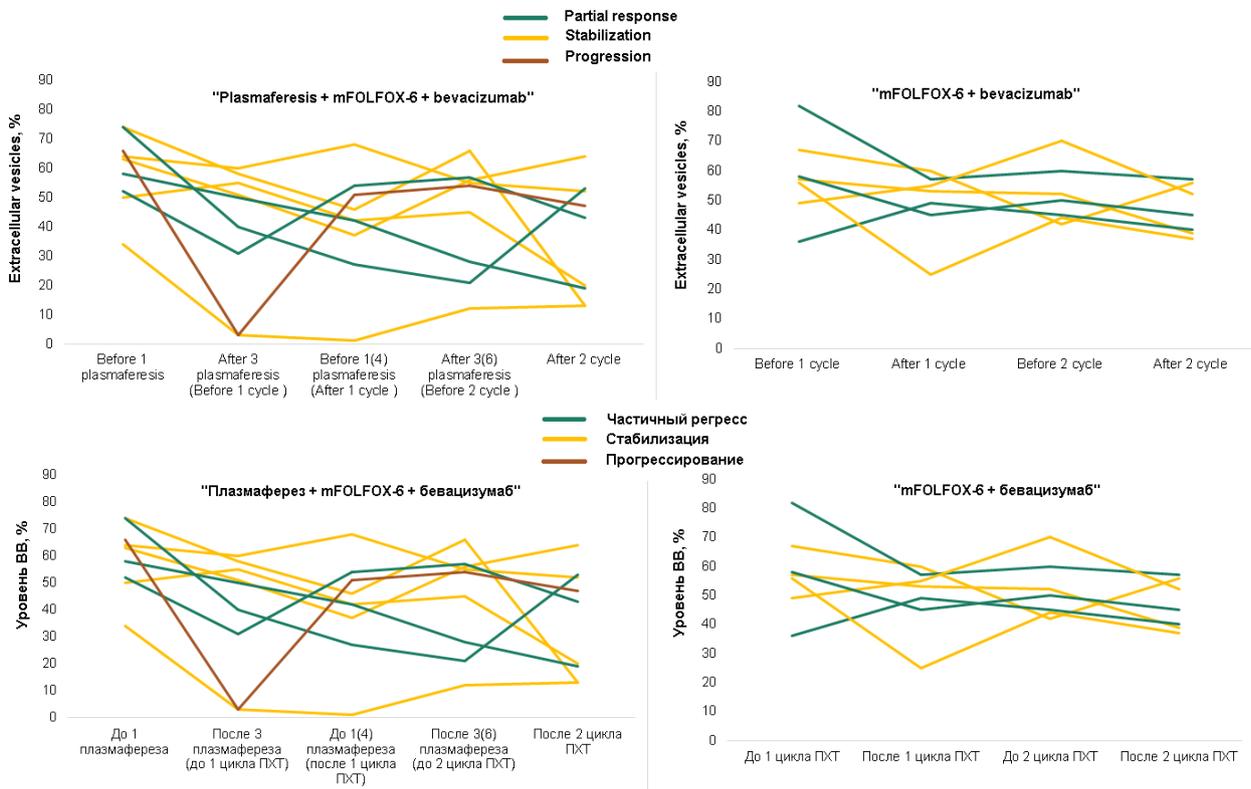


Рис. 2. Динамика уровня ВВ в плазме крови пациентов в исследуемой («плазмаферез + FOLFOX-6 + бевацизумаб») и контрольной группах («mFOLFOX-6 + бевацизумаб»)   
 Fig. 2. EV level dynamics in patients in the experimental (plasmapheresis + FOLFOX-6 + bevacizumab) and control groups (mFOLFOX-6 + Bevacizumab)

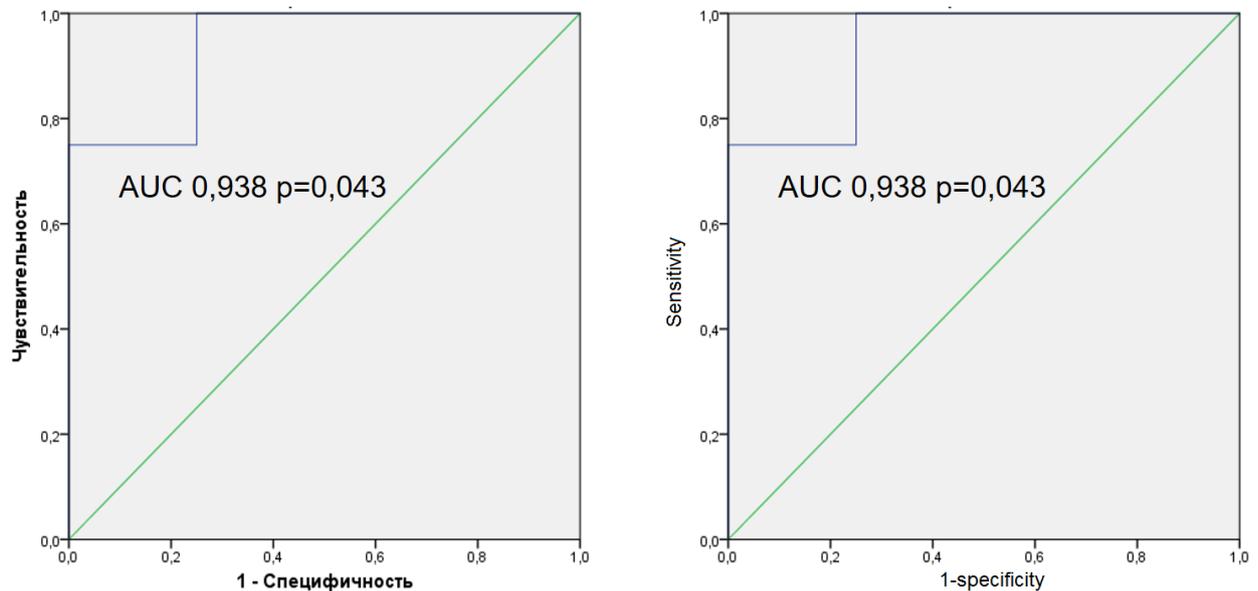


Рис. 3. ROC-анализ порогового уровня ВВ, при котором отмечен рост опухоли на 1 % и более   
 Fig. 3. ROC curve analysis for determining the threshold EVs level predictive of  $\geq 1\%$  tumor growth

Найдена прямая корреляция между изменением уровня ВВ в % и изменением уровня слабости (EORTC QLQC30) после трех циклов ( $r = 0,860, p = 0,003$ ).

Для поиска предиктивной значимости циркулирующих ВВ было проанализировано наличие корреляционной связи между изменениями концентрации ВВ и объективным ответом. Результа-

ты корреляционного анализа выявили значимую прямую зависимость между уровнем ВВ после первой процедуры плазмафереза и опухолевым ответом ( $r = 0,790, p = 0,02$ ). Методом Йодена при ROC-анализе был определен пороговый уровень ВВ =  $2,0 \cdot 10^{11}$ , выше которого был отмечен рост опухоли  $> 0\%$  с AUC 0,938 (95 % ДИ, 0,762–1,0),  $p = 0,043$  (чувствительность — 75 %, специфичность — 75 %).

специфичность — 75 %, положительно прогностическое значение (истинно положительный результат) — 100 %, негативное прогностическое значение (истинно отрицательный результат) — 80 %, точность — 87 %) (рис. 3).

### Обсуждение

Мы оценили эффективность, токсичность и качество жизни при проведении первой линии лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза в течение первых трех циклов у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул. В исследуемой группе выполняли по три процедуры плазмафереза (1-й, 3-й, 5-й дни) перед началом «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на 7-й день. В литературе описано применение гемосорбции в сочетании с данной схемой лечения, однако, в отличие от нашего исследования, ее проводили после химиотерапии [21].

В работе не выявлено различий в частоте объективного ответа между группами (39 % при добавлении плазмафереза против 30 % в контроле,  $p = 0,544$ ). Медиана БСВ также была сопоставимой: 10,7 мес. (7,1–14,3) в основной группе и 10,0 мес. (7,9–12,1) в контрольной ( $p = 0,51$ ), что соответствует данным зарубежных исследований комбинации FOLFOX с бевацизумабом [22, 23] leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6). Сравнение ОБ между группами не выявило статистически значимых различий (медиана в основной группе не достигнута (24,9–33,5 мес.) против 28,4 мес. (19,3–37,6 мес.) в контроле,  $p = 0,426$ ). Примечательно, что показатель ОБ в контрольной группе (28,4 мес.) превысил результаты аналогичных исследований — 25,7 мес. в исследовании BECOME и 21,3 мес. в исследованиях III фазы [22, 23] leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6). Таким образом, проведение первой линии терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза не связано с ухудшением показателей клинической эффективности лечения.

В условиях ограниченных возможностей повышения эффективности лекарственной терапии особую актуальность приобретает минимизация токсичности лечения.

Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение частоты отдельных нежелательных явлений в группе с плазмаферезом: анемии 1–2-й степени (29 против 67 %,  $p = 0,005$ ), тромбоцитопении 1–2-й степени (4 против 27 %,  $p = 0,005$ ) и артериальной гипертензии 1–2-й степени (7 против 30 %,  $p = 0,043$ ). Аналогичные данные были получены в исследовании с гемосорбцией, где отмечалось уменьшение частоты тошноты (40 против 85 %), диареи

(5 против 60 %) и астении (10 против 25 %) [21]. В нашей работе также наблюдалась тенденция к снижению частоты диареи и рвоты 1–2-й степени, что свидетельствует о схожем профиле безопасности плазмафереза и гемосорбции.

При мКРР важной задачей лечения становится не только контроль опухолевого роста, но и поддержание качества жизни пациентов. Исследование показало, что добавление плазмафереза способствовало улучшению эмоционального состояния пациентов ( $p = 0,013$ ), сохранению физической активности ( $p = 0,005$ ) и предотвращению развития слабости ( $p < 0,001$ ). Схожие результаты были получены при использовании гемосорбции, где отмечалось улучшение общего состояния здоровья ( $p = 0,001$ ), эмоциональной ( $p = 0,039$ ) и социальной адаптации ( $p = 0,04$ ) [21]. В исследовании Орловской и соавт. (2005) интраоперационная аутогемохимиотерапия с 5-фторурацилом и метотрексатом при местнораспространенном раке ободочной кишки улучшила безрецидивную выживаемость (100 vs. 53 % в контроле) и иммунный ответ [24]. В отличие от нашей работы, где было получено снижение токсичности при метастатическом процессе, их метод показал, что эффекты экстракорпоральной обработки зависят от контекста: интраоперационное применение влияет на рецидивирование, а при метастазах — лишь на токсичность и качество жизни.

В ходе работы выполнен анализ динамики циркулирующих ВВ при комбинированном лечении колоректального рака с добавлением эфферентной терапии. По данным проведенного поиска в базах PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science (по состоянию на апрель 2025 г.), аналогичные исследования взаимосвязи уровня ВВ с эффективностью терапии при добавлении плазмафереза в доступной литературе не описаны. В недавнем исследовании Yang et al. (2023) была предложена 22-генная сигнатура на основе РНК внеклеточных везикул, демонстрирующая высокую прогностическую точность (AUC до 0,986) в предсказании ответа на первую линию химиотерапии при мКРР [25]. Показано, что обнаруженное изменение концентрации ВВ в общей популяции ( $n = 16$ ,  $p = 0,004$ ) наблюдалось за счет пациентов, получавших плазмаферез ( $n = 9$ ,  $p = 0,037$ ). Таким образом, можно предположить, что проведение химиотерапии не оказывает существенного влияния на уровень ВВ, тогда как плазмаферез способствует его снижению за счет физического выведения. Примечательно, что динамика уровня ВВ после плазмафереза носила временный характер: их концентрация снижалась после процедуры, но впоследствии возвращалась к исходным значениям. Это может говорить о том, что плазмаферез оказывает

преимущественно механическое воздействие, не влияя на глубинные биологические процессы, регулирующие продукцию ВВ. Кроме того, вариабельность измерений уровня ВВ у одного и того же пациента в разные дни требует дальнейшего изучения для определения клинически значимых колебаний. Одним из ключевых вопросов остается отсутствие корреляции между уровнем ВВ и эффективностью терапии в группе без плазмафереза. Если ВВ действительно играют роль в патогенезе или ответе на лечение, можно было ожидать, что их исходная концентрация будет ассоциирована с клиническими исходами. Однако такой связи обнаружено не было, что может указывать на наличие дополнительных факторов, опосредующих влияние ВВ, либо на недостаточную мощность исследования для выявления слабых, но значимых ассоциаций.

Клиническая значимость уровня ВВ была подтверждена в ходе корреляционного анализа. Была выявлена прямая корреляция между изменением уровня ВВ (%) и уровнем слабости (EORTC QLQ-C30) после трех циклов лечения ( $r = 0,860$ ,  $p = 0,003$ ), что свидетельствует о потенциальном вкладе внеклеточных везикул в формирование симптомов, ассоциированных с ухудшением качества жизни пациентов. С клинической точки зрения, плазмаферез может рассматриваться как метод, способный улучшать качество жизни пациентов.

Особый интерес представляет выявленная прогностическая значимость уровня ВВ — при его уровне выше  $2,0 \times 10^{11}$  после первой процедуры плазмафереза отмечалась высокая вероятность роста опухоли  $> 0\%$  (AUC 0,938, 95 % ДИ 0,762–1,0;  $p = 0,043$ ). Эти данные позволяют рассматривать уровень ВВ как потенциальный биомаркер, который может использоваться для стратификации пациентов и прогнозирования ответа на терапию.

Таким образом, проведение первой линии лекарственной терапии по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза не связано с изменением клинической эффективности лечения, при этом ассоциировано со значимым снижением токсичности (анемия, тромбоцитопения, артериальная гипертензия) и улучшением качества жизни пациентов. Проведение первой линии лечения мКРР по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза может быть рассмотрено при развитии в ходе терапии анемии 1–2-й степени, тромбоцитопении 1–2-й степени или артериальной гипертензии 1–2-й степени. В нашем исследовании уровень ВВ выше  $2,0 \times 10^{11}$  после первой процедуры плазмафереза ассоциировался с высокой вероятностью роста опухоли (AUC 0,938,  $p = 0,043$ ), что указывает на его возможную роль как предиктивного мар-

кера. Тем не менее, отсутствие связи с другими клиническими исходами требует дальнейшей валидации.

## Заключение

Проведенное исследование позволило сделать ряд важных выводов, касающихся применения плазмафереза в комбинации со стандартной схемой лечения метастатического колоректального рака (мКРР). Основные результаты свидетельствуют о том, что добавление плазмафереза к терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» не влияет на клиническую эффективность и при этом улучшает ее переносимость, что приводит к повышению качества жизни пациентов. Было зафиксировано сохранение физического функционирования, снижение уровня слабости и улучшение эмоционального функционирования, что особенно значимо при длительном лечении. Кроме того, обнаружена связь повышенного уровня ВВ после плазмафереза с ростом опухоли. Установлено, что увеличение их уровня выше  $2,0 \times 10^{11}$  после первой процедуры плазмафереза коррелирует с высокой вероятностью роста опухоли (AUC 0,938), что открывает новые возможности для персонализации терапии.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование

Работа проводилась без привлечения финансирования.

### Funding

The work was performed without external funding.

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование осуществлено согласно Хельсинкской декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка 28/28 из протокола № 1 от 04.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol received approval from the local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Approval No. 1, Extract 28/28; February 4, 2021). Prior to participation, all patients provided written informed consent.

### Участие авторов

Служев М.И. — разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;  
Семиглазов В.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Телетаева Г.М. — анализ научной работы, существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Новик А.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Латипова Д.Х. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Семенова А.И. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Ткаченко Е.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 Кондратьев С.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 Бриш Н.А. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 Алексеева Ю.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 Шаронова Т.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Кацуба К.Е. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Малек А.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;  
 Семиглазова Т.Ю. — окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.  
 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

Sluzhev M.I. developed the study concept and drafted the initial manuscript.

Semiglazov V.V. performed critical analysis of the work and provided substantial intellectual contributions through revision.

Teletaeva G.M., Novik A.V., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Sharonova T.V., Katsuba K.E., and Malek A.V. made significant contributions to data acquisition and analysis.

Tkachenko E.V., Kondratyev S.V., Brish N.A., and Alekseeva Yu.V. critically revised the manuscript and enhanced its intellectual content.

Semiglazova T.Yu. provided final approval of the manuscript version submitted for publication.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].
- Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov.* 2023; 22(8): 625–40.-DOI: 10.1038/s41573-023-00723-4.
- Frank F., Hecht M., Loy F., et al. Differences in and prognostic value of quality of life data in rectal cancer patients with and without distant metastases. *Healthcare (Basel).* 2020; 9(1): E1.-DOI: 10.3390/healthcare9010001
- Ediebah D.E., Quinten C., Coens C., et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer.* 2018; 124(16): 3409–16.-DOI: 10.1002/cncr.31556.
- Gould S.J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles.* 2013; 2(1): 20389.-DOI: 10.3402/jev.v2i0.20389.
- Elsner C., Ergün S., Wagner N. Biogenesis and release of endothelial extracellular vesicles: Morphological aspects. *Annals of Anatomy — Anatomischer Anzeiger.* 2023; 245: 152006.-DOI: 10.1016/j.aanat.2022.152006.
- Drack A., Rai A., Greening D.W. Generation of red blood cell nanovesicles as a delivery tool. In: Greening D.W., Simpson R.J., eds. Serum/plasma proteomics: Methods and protocols. New York, NY: Springer US; 2023; 321–36.-DOI: 10.1007/978-1-0716-2978-9\_21 (2024 Sep 21).
- Yunusova N.V., Svarovsky D.A., Kolegova E.S., et al. Concentration and composition of circulating adipocyte-derived extracellular vesicles in patients with colonic polyps and colorectal cancer. *J Evol Biochem Phys.* 2024; 60(4): 1328–35.-DOI: 10.1134/S0022093024040069.
- Назарова И.В., Слюсаренко М.А., Никифорова Н.С., Малек А.В. Внеклеточные нановезикулы как новые перспективные маркеры диагностики колоректального рака. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2021»: Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума. С. 91. EDN: DIGGVD. [Nazarova I.V., Slyusarenko M.A., Nikiforova N.S., Malek A.V. Extracellular nanovesicles as novel promising markers for colorectal cancer diagnosis. VII St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2021”: Forum Abstracts. Proceedings of the VII St. Petersburg International Oncology Forum. p. 91. EDN: DIGGVD (In Rus)].
- Petracci E., Pasini L., Urbini M., et al. Circulating cell-free and extracellular vesicles-derived microRNA as prognostic biomarkers in patients with early-stage NSCLC: results from RESTING study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2024; 43(1): 241.-DOI: 10.1186/s13046-024-03156-y.
- Yasodha K., Lizha Mary L., Surajit P., Satish R. Exosomes from metastatic colon cancer cells drive the proliferation and migration of primary colon cancer through increased expression of cancer stem cell markers CD133 and DCLK1. *Tissue and Cell.* 2023; 84: 102163.-DOI: 10.1016/j.tice.2023.102163.
- Zhang D., Zhang J.W., Xu H., et al. Therapy-induced senescent tumor cell-derived extracellular vesicles promote colorectal cancer progression through SERPINE1-mediated NF- $\kappa$ B p65 nuclear translocation. *Mol Cancer.* 2024; 23(1): 70.-DOI: 10.1186/s12943-024-01985-1.
- Zhang Q., Jeppesen D.K., Higginbotham J.N., et al. Mutant KRAS exosomes alter the metabolic state of recipient colonic epithelial cells. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2018; 5(4): 627–629.e6.-DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.01.013.
- Lugini L., Valtieri M., Federici C., et al. Exosomes from human colorectal cancer induce a tumor-like behavior in colonic mesenchymal stromal cells. *Oncotarget.* 2016; 7(31): 50086–98.-DOI: 10.18632/oncotarget.10574

15. Wei X., Yang Z., Chen G., Huang J. VMP1 promotes exosome secretion and enhances 5-FU resistance in colon cancer cells. *Tissue and Cell*. 2022; 77: 101851.-DOI: 10.1016/j.tice.2022.101851.
16. Hu Y.B., Yan C., Mu L., et al. Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance. *Oncogene*. 2019; 38(11): 1951–65.-DOI: 10.1038/s41388-018-0557-9.
17. Hu J.L., Wang W., Lan X.L., et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 91.-DOI: 10.1186/s12943-019-1019-x.
18. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Fet al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer*. 2016; 62: 132–7.-DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol development | CTEP.-URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (2022 Jul 11).
20. EORTC Quality of Life Website — EORTC — Quality of Life: EORTC — Quality of Life. 2017.-URL: <https://qol.eortc.org/> (2022 Jul 5).
21. Котова З.С., Семиглазова Т.Ю., Балдуева И.А., et al. Эфферентная терапия в первой линии лекарственного лечения метастатического колоректального рака. *Медицинский Совет*. 2018; (10): 172-175.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-172-175. [Kotova Z.S., Semiglazova T.Yu., Balduева I.A., et al. Efferent therapy in the first-line drug treatment of metastatic colorectal cancer. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2018; (10): 172-175.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-172-175 (In Rus)].
22. Tang W., Ren L., Liu T., et al. Bevacizumab Plus mFOLF-FOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: The BECOME randomized controlled trial. *JCO*. 2020; 38 (27): 3175–84.-DOI: 10.1200/JCO.20.00174.
23. Saltz L.B., Clarke S., Díaz-Rubio E., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023.-DOI: 10.1200/JCO.22.02760 (2024 Oct 6)].
24. Орловская Л.А., Емельянова Л.Э., Солдаткина Н.В., et al. Интраоперационная химиотерапия на аутобиосредах организма в комплексном лечении местнораспространенного рака ободочной кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2005; (3): 15-18. [Orlovskaya L.A., Emelyanova L.E., Soldatkina N.V., et al. Intraoperative chemotherapy using autologous biological fluids in the complex treatment of locally advanced colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2005; (3): 15-18 (In Rus)].
25. Yang Y., Zhang J., Zhang W., et al. A liquid biopsy signature of circulating extracellular vesicles-derived RNAs predicts response to first line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Molecular Cancer*. 2023; 22(1): 199.-DOI: 10.1186/s12943-023-01875-y.

Поступила в редакцию / Received / 02.06.2025  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 19.06.2025

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Иванович Служев / Maksim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>; SPIN: 7816-5007.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; SPIN-код: 6786-9577.

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>; SPIN: 1234-5678.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>. SPIN: 4549-7885.

Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>. SPIN: 5124-5881.

Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>. SPIN: 3925-8660.

Сергей Вальерьевич Кондрагьев / Sergey V. Kondratyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>; SPIN: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>; SPIN: 5787-5740.

Татьяна Валерьевна Шаронова / Tatiana V. Sharonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-1253>; SPIN: 4328-7064.

Константин Евгеньевич Кацуба / Konstantin E. Katsuba / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7373-5206>; SPIN: 7345-9100.

Анастасия Валерьевна Малек / Anastasia V. Malek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>; SPIN: 6445-3432.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; SPIN: 9773-3759.

