



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.015>



Прохоров А.В.¹✉, Гончаров А.Е.², Летковская Т.А.¹, Антоневиц Н.Г.², Прохоров В.А.¹, Фридман М.В.¹, Зданович П.А.¹, Тимохина О.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении резектабельного рака поджелудочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прохоров А.В., Гончаров А.Е.; сбор и обработка материала – Летковская Т.А., Антоневиц Н.Г., Прохоров В.А., Зданович П.А., Тимохина О.В., Фридман М.В.; написание текста – Прохоров А.В., Тимохина О.В.; редактирование – Прохоров А.В., Гончаров А.Е.

Подана: 05.07.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: aprokharau@gmail.com

Резюме

Введение. Радикальная хирургическая резекция и адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) при раке поджелудочной железы (РПЖ) не позволяют значительно улучшить результаты 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а медиана выживаемости составляет менее 2 лет. Наше исследование предусматривало оценку эффективности иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении пациентов с резектабельным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 пациентов с резектабельным РПЖ с IB–IIB стадией T2–3N0–2M0 (8-я редакция, 2017 г.), которым в адъювантном режиме в комплексное лечение была включена иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток (ДК). Контрольную группу составили 194 пациента, получивших комбинированное лечение (радикальную резекцию и ПХТ).

Результаты. Пациенты основной группы получили от 3 до 5 курсов иммунотерапии ДК (1 курс состоял из 5 введений не менее 1 млн ДК каждые 2–4 недели). Иммунотерапия аутологичными ДК не имела серьезных побочных эффектов. Показана высокая иммунологическая эффективность лечения, что проявилось в увеличении содержания антигенспецифических Т-клеток (АСК) и снижении уровня Т-регуляторных клеток у пациентов с РПЖ после лечения при помощи ДК. У большинства пациентов с РПЖ содержание циркулирующих опухолевых клеток достоверно уменьшалось после лечения ДК. Медиана общей выживаемости в основной группе составила 27 месяцев (контрольная группа – 16,5 месяца). 1-, 3- и 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 75,0%, 25,0% и 14,2% (контрольная группа – 50,7%, 19,6% и 10,8%) соответственно и общая выживаемость составила 78,5%, 25,0% и 14,2% (контрольная группа – 61,4%, 18,2% и 10,4%) соответственно.

Заключение. На небольшой когорте пациентов показано, что дополнительная терапия с включением иммунотерапии аутологичными ДК является эффективным и безопасным методом лечения. Показана высокая иммунологическая эффективность

лечения ДК. Применение иммунотерапии аутологичными ДК увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования и медиану общей выживаемости при адъювантном лечении резектабельного РПЖ. Тем не менее 5-летняя общая выживаемость остается неудовлетворительной. Дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на анализе эффективности иммунотерапии в зависимости от продолжительности лечения и количества ДК в биомедицинском клеточном продукте.

Ключевые слова: иммунотерапия, дендритные клетки, рак поджелудочной железы, химиотерапия

Prokharau A.¹✉, Hancharou A.², Letkovskaya T.¹, Antonevich N.², Prokharau V.¹, Fridman M.¹, Zdanovich P.¹, Timohina O.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Biophysics and Cell Engineering of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Autologous Dendritic Cell Immunotherapy in the Complex Treatment of Resectable Pancreatic Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Prokharau A., Hancharou A.; collection and processing of the material – Letkovskaya T., Antonevich N., Prokharau V., Zdanovich P., Timohina O., Fridman M.; writing – Prokharau A., Timohina O.; editing – Prokharau A., Hancharou A.

Submitted: 05.07.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: aprokharau@gmail.com

Abstract

Introduction. Radical surgical resection and adjuvant polychemotherapy (PCT) in pancreatic cancer (PC) do not allow to significantly improve the results of 5-year overall survival and progression-free survival, median survival is less than 2 years. Our study involves evaluating the efficacy of autologous dendritic cell immunotherapy in the complex treatment of resectable pancreatic cancer patients.

Materials and methods. The study included 28 patients with resectable PC with IB–IIB stages T2–3N0–2M0 (8th version, 2017), whose complex treatment in the adjuvant regime used autologous dendritic cell immunotherapy. The control group included 194 patients who had received combination treatment (radical resection and PCT).

Results. The patients of the main group received from 3 to 5 courses of dendritic cell (DC) immunotherapy (1 course consisted of 5 injections of at least 1 mln DCs each 2–4 weeks). Autologous DC immunotherapy had no serious side effects. The immunologic treatment efficacy is shown to be great, which manifested itself in increasing the antigen-specific T-cells (ASTCs) content and in decreasing T-regulatory cells of PC patients after DC treatment. The content of circulating tumor cells (CTC) of the majority of PC patients significantly decreased after DC treatment. Median overall survival in the main group was 27 months (in the control group, it was 16.5 months). 1-, 3- and 5-year progression-free survival was 75.0%, 25.0% and 14.2% (in the control group, it was 50.7%, 19.6% and 10.8%)



and overall survival was 78.5%, 25.0% and 14.2% (in the control group, it was 61.4%, 18.2% and 10.4%).

Conclusion. In a small cohort of patients, additional therapy with inclusion of autologous dendritic cell immunotherapy is found to be an effective and safe treatment method. The great immunologic efficacy of DC treatment is shown. Using autologous DC immunotherapy increases progression-free survival median and overall survival (OS) in the adjuvant treatment of resectable PC. Nevertheless, 5-year OS remains unsatisfactory. It is then advisable to focus on analyzing the immunotherapy efficacy depending on the duration of treatment and the number of DCs in a biomedical cell product (BMCP).

Keywords: immunotherapy, dendritic cells, pancreatic cancer, chemotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

РПЖ занимает четвертое место среди причин смертности от рака в Азии, США и Европе и остается одной из самых сложных проблем в онкологии [1]. В США в 2023 г. зарегистрировано 50 500 смертей от РПЖ [2]. По данным Белорусского канцер-регистра, за 2019 г. заболеваемость РПЖ в республике составила 13,6 на 100 тыс. населения, при этом 5-летняя скорректированная выживаемость при I–II стадиях составила 17,1%, при III стадии – 2,7%, при IV – 2,4% [3]. Следует отметить, что данный статистический анализ включает все злокачественные опухоли поджелудочной железы, в том числе и протоковую аденокарциному.

Хирургическое лечение в объеме резекционных вмешательств (ГПДР, пилоросохраняющей ПДР, дистальной резекции, панкреатэктомии) до настоящего времени остается единственным методом, позволяющим надеяться на долгосрочное выживание пациентов с РПЖ. Однако медиана выживаемости пациентов, перенесших только резекционные операции и панкреатэктомию, составляет 18–20 месяцев, а 5-летняя выживаемость – не более 10% [4]. Химиотерапия, включая адъювантную и неоадъювантную терапию, улучшает медиану безрецидивной выживаемости и 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) пациентов с РПЖ [5]. Согласно рандомизированным исследованиям, неоадъювантная химиотерапия с использованием режимов FOLFIRINOX и гемцитабина/pab-паклитаксела продемонстрировала ряд преимуществ по сравнению с только адъювантной химиотерапией и более высокий процент резекций с отрицательным краем и, соответственно, улучшение безрецидивной и ОВ [6–9]. Однако, несмотря на определенный прогресс в лечении, ОВ пациентов с РПЖ остается низкой. В основном это связано с трудностями ранней диагностики и биологически агрессивной природой РПЖ, которая характеризуется высоким потенциалом гематогенного и лимфогенного метастазирования на ранних стадиях [10, 11]. Достаточно сказать, что биологическая природа опухоли не позволяет до настоящего времени определить специфическую экспрессию рецепторов для разработки таргетного препарата. Эти данные подтверждают концепцию о том, что локализованный РПЖ является системным заболеванием, что подчеркивает необходимость разработки более эффективных стратегий адъювантной терапии, направленной на подавление как локорегионарного, так и отдаленного рецидива. Одним из направлений новой стратегии в лечении РПЖ является иммунотерапия аутологичными дендритными

клетками (ДК). ДК являются наиболее мощными антигенпрезентирующими клетками в организме, представляющими опухолевые антигены Т-лимфоцитам и вызывающими противоопухолевый иммунный ответ [12]. Ряд исследований показали, что терапия ДК эффективна при паллиативном лечении различных видов рака [13]. Множество публикаций демонстрирует, что адъювантная терапия ДК после лечебной резекции протоковой аденокарциномы поджелудочной железы может улучшить показатели бессобытийной и ОВ [14–16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения иммунотерапии аутологичными ДК в адъювантном режиме в комплексном лечении пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПАПЖ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках научно-технического проекта, зарегистрированного на сайте clinicaltrials.gov (NCT03114631). За период с 2000 по 2019 г. в электронную базу данных Минского городского клинического онкологического центра был включен 1221 пациент с установленными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. В исследование были включены 222 пациента с верифицированной ПАПЖ, подлежащие радикальному хирургическому лечению с IB–IIB стадиями T2–3N0–2M0 (8-я редакция, 2017 г.). Сформированы 2 группы пациентов. Основная и контрольная группы статистически значимо не отличались по возрасту и гендерной принадлежности ($p>0,05$). В основную группу рандомизированы 28 пациентов, которым в комплексную терапию была включена иммунотерапия аутологичными ДК. Средний возраст пациентов составил $61,9 \pm 8,7$ года (36–74 года). Остальные пациенты ($n=194$) составили контрольную группу.

Пациентам основной и контрольной групп были выполнены радикальные операции в объеме ГПДР, пилоросохраняющей ПДР, дистальной резекции со спленэктомией и дуоденопанкреатэктомией. У 5 пациентов основной группы ввиду местнораспространенного процесса выполнены комбинированные операции в объеме ГПДР, дополненные нефрэктомией ($n=1$), правосторонней гемиколэктомией ($n=1$), резекцией поперечно-ободочной кишки, резекцией воротной/верхнебрыжеечной вены ($n=2$). У 2 пациентов контрольной и у 1 пациента основной группы имели место положительные края резекции по парапанкреатической клетчатке. Пациенты обеих групп получали адъювантную ПХТ по схемам FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел. Иммунотерапия с использованием ДК проводилась пациентам основной группы в среднем через 21–25 дней после операции. Пациенты основной группы получили от 3 до 5 курсов иммунотерапии ДК (1 курс состоял из 5 введений не менее 1 млн ДК каждые 2–4 недели). Оценка клинической эффективности проводилась по показателям 1-, 3- и 5-летней ОВ и выживаемости без прогрессирования.

Исследование проводилось после одобрения локальным этическим комитетом и после подписания информированного согласия каждым пациентом на взятие крови для подготовки вакцины, морфологическое и иммуногистохимическое изучение образцов опухоли, иммунотерапию.

Морфологические и иммуногистохимические исследования. Гистологические препараты фрагментов опухоли окрашивали гематоксилином и эозином,



при необходимости применяли окраски на слизь альциановым синим и муцикармином для верификации диагноза и степени дифференцировки опухоли. Иммуногистохимическое исследование предусматривало определение частоты и характера экспрессии CD227 (Muc1), Wt1, HLA-A2, E-cadherin, CD34, Chromogranin A, S100, в том числе для исключения нейроэндокринной дифференцировки опухоли. Иллюстрации микропрепаратов выполнялись с использованием цифровой фотокамеры DC200 производства фирмы Leica.

Выделение моноцитов и получение ДК. Моноциты, выделенные градиентным центрифугированием из периферической крови, получали методом адгезии с последующим культивированием в течение 5 суток в питательной среде AIM-V, содержащей 1% АВ0-сыворотки и рекомбинантные человеческие цитокины (50 нг/мл ГМ-КСФ и 25 нг/мл ИЛ-4), в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С. На 5-е сутки производили индукцию созревания дифференцированных ДК (50 нг/мл ФНО-α и 50 мкг/мл дб-цАМФ) и праймирование ДК 1 мг/мл аутологичными опухолевыми антигенами и (или) синтетическими пептидами Muc1 и Wt1.

Определение иммунного статуса. Иммунофенотип лейкоцитов крови определяли стандартными методами [17]. Для определения некоторых минорных субпопуляций лейкоцитов (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток) разработана панель антител (см. таблицу).

Определение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Инкубацию проводили в 5 пробирках объемом 15 мл по 1 мл исследуемой периферической крови с лизирующим раствором на протяжении 10 минут при 18–25 °С для лизиса эритроцитов. Для осаждения клеток центрифугировали пробирки 10 минут при 1500 об/мин, аккуратно удаляли супернатант пипеткой. Отмывали клетки от лизирующего раствора раствором DPBS, центрифугируя пробирки 10 минут при 1500 об/мин, удаляли супернатант пипеткой. Клетки инкубировали в 1 пробирке с антителами к молекулам CD326 (PE), CD45 (FITC) и интеркалирующим красителем To-Pro3 на протяжении 20 минут при 4–8 °С. Отмывали суспензию от несвязавшихся антител DPBS, центрифугируя пробирку 10 минут при 1500 об/мин, удаляли супернатант. Клетки суспендировали в 3–5 мл раствора DPBS и учитывали на проточном цитометре.

Панель антител исследования иммунного статуса пациентов, страдающих РПЖ
Antibody panel studies of the immune status of patients suffering from resectable pancreatic cancer

Панель антител	Канал флуоресценции							
	BV421	BV510	FITC	PE	PerCP	PC7	APC	APC-A750
Миелоидные супрессорные клетки	CD16	CD45	Lin	CD15	CD14	CD33	CD11b	HLA-DR
CD3+Т-клетки памяти, диф. и истощенные	CD8	CD45	CD4	CD62L	–	CD279	CD45RA	CD3
Т-регуляторные/активированные клетки	CD25	CD45	CD4	HLA-DR	–	CD127	Tim-3	CD3
Естественные киллерные клетки	CD336	CD45	CD16	CD335	–	CD57	CD3	CD56

Определение антигенспецифических Т-клеток (АСК). Для активации Т-клеток готовили 3 пробирки: 1) с DPBS в качестве отрицательного контроля; 2) с положительным контролем (20 нг/мл раствора ФМА); 3) с лизатом опухоли (100 мкг/мл); 4) с синтетическими пептидами (100 мкг/мл). В каждую пробирку добавляли 10 мкг/мл раствора монензина, гепаринизированную кровь (500 мкл). Пробирки инкубировали 5 ч при 37 °С. Активированную кровь инкубировали с антителами к CD3 (APC-Cy7) и CD8 (PB) на протяжении 15 мин при 4 °С с последующим лизисом эритроцитов. Клетки фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида, пермеабилizировали 0,03% раствором сапонины. Инкубировали клетки с антителами к CD154 (PerCP) и ИНФ- γ (PE) на протяжении 20 мин при 4 °С. Результаты учитывали на проточном цитометре.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica версии 12 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана, а 25 и 75 – интерквартильный размах. Для сравнения выборок использовали непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни и W-критерий Уилкоксона. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологические и иммуногистохимические исследования. У всех оперированных пациентов была верифицирована протоковая аденокарцинома с морфологическими подтипами. Иммуногистохимические исследования демонстрировали высокую экспрессию CD227 (Muc1), CD34 (Wt1) и от слабой до средней – экспрессию E-cadherin. С учетом подтверждения высокой экспрессии CD227 (Muc1), CD34 (Wt1) и в меньшей степени E-cadherin ДК были праймированы этими пептидами (рис. 1–3).

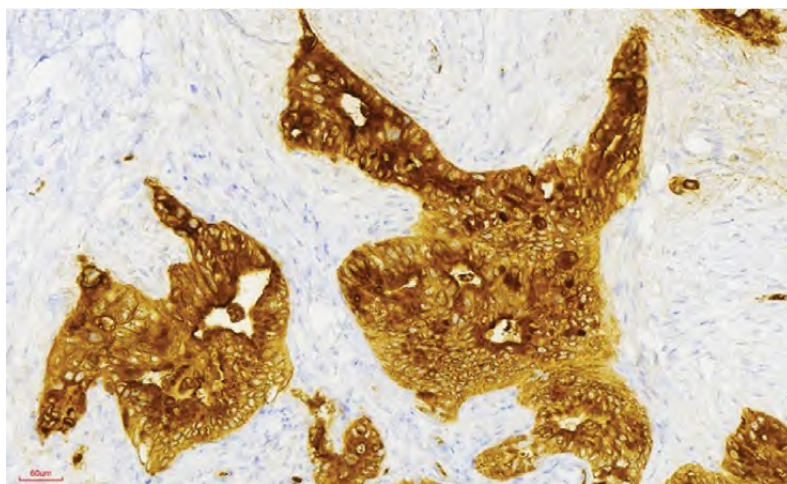


Рис. 1. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к CD227 (Muc1). Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. $\times 400$)

Fig. 1. IHC staining of a RPC sample with antibodies to CD227 (Muc1). Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining ($\times 400$)

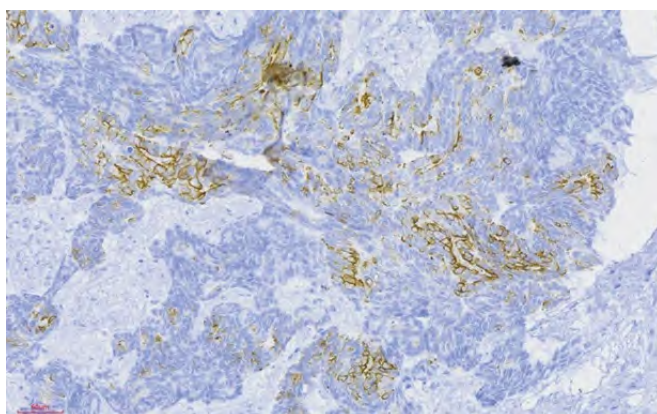


Рис. 2. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к Wt1. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. $\times 200$)
Fig. 2. IHC staining of a RPC sample with antibodies to Wt1. Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining ($\times 200$)

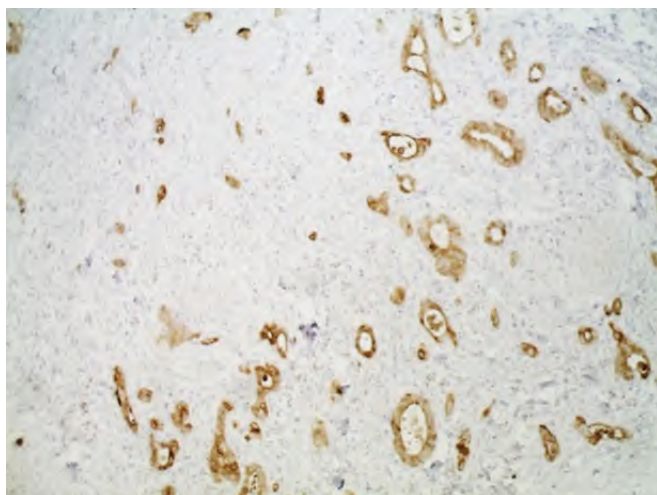


Рис. 3. ИГХ-окрашивание образца РПЖ с антителами к E-cadherin. Хромоген ДАБ, контрокрашивание гематоксилином Майера (ув. $\times 200$)
Fig. 3. IHC staining of a RPC sample with antibodies to E-cadherin. Chromogen DAB, Mayer hematoxylin staining ($\times 200$)

Иммунологическая эффективность. Исследования включали определение в периферической крови до и после проведения иммунотерапии ДК некоторых минорных субпопуляций лейкоцитов, играющих важную роль в патогенезе онкозаболеваний (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток). Выявлено, что количество АСК после

иммунотерапии достоверно увеличилось у 13 из 17 пациентов (до – 0,15% (0,04–0,33), после – 0,45% (0,26–0,78), $p=0,001$), что свидетельствует о влиянии ДК на иммунитет. Относительное содержание субпопуляции PD-1⁺ истощенных Т-клеток после иммунотерапии снижалось (до – 8,82% (8,25–11,33), после – 5,35% (3,13–7,93), $p=0,003$), в то же время относительное содержание Tim-3⁺ истощенных Т-клеток увеличивалось (до – 0,14% (0,09–0,20), после – 0,18% (0,14–0,34), $p=0,033$). Количество Т-регуляторных клеток после иммунотерапии уменьшилось (до – 1,35% (0,90–2,00), после – 0,78% (0,45–1,04), $p=0,041$). Содержание ЦОК достоверно снижалось после иммунотерапии ДК. У 91% пациентов после лечения ДК содержание ЦОК составляло не выше 0,5 кл/мл, что является благоприятным прогностическим признаком.

Клиническая эффективность. В результате мониторинг пациентов с РПЖ, проходивших иммунотерапию аутологичными ДК, не выявил побочных эффектов терапии: аллергических реакций, гриппоподобных симптомов, анемии, тромбоцитопении, нарушения функции почек и печени, выраженных местных постинъекционных реакций, лейко- и лимфопении, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов. Таким образом, переносимость и безопасность применения способа клеточной терапии на основании обследования и изучения лабораторных показателей пациентов основной группы оценены как хорошие – постинъекционные реакции или побочные явления отсутствовали.

В нашем когортном анализе большинство пациентов получали FOLFIRINOX или гемцитабин/паклитаксел в качестве адъювантной ПХТ. Сравнительный анализ показателей выживаемости в основной и контрольной группах показал, что дополнение адъювантной лекарственной терапии иммунотерапией позволило увеличить медиану ОВ до 27 месяцев (контрольная группа – 16,5 месяца) (рис. 4).

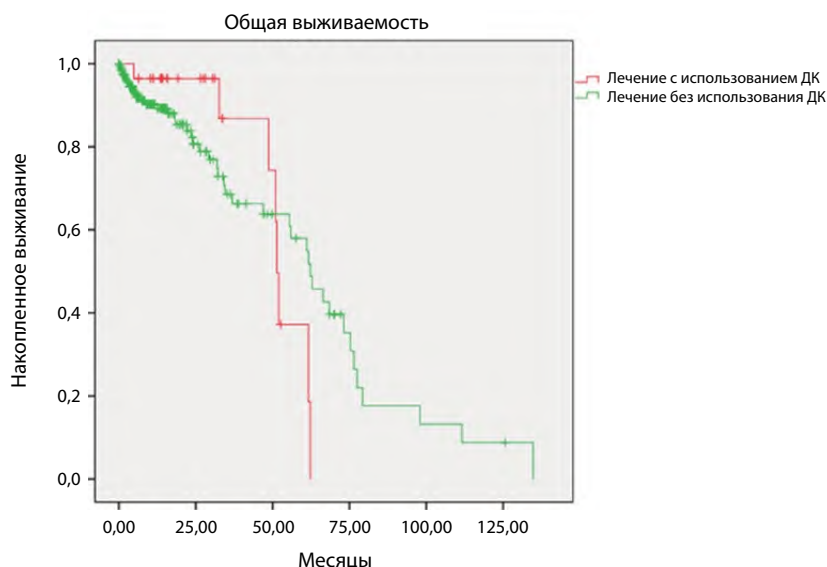


Рис. 4. Общая выживаемость основной и контрольной групп
Fig. 4. Overall survival of the main and control groups



При этом годовичная выживаемость составила 78,5% (контрольная группа 61,4%) ($p=0,048$, различия статистически значимы), 3- и 5-летняя выживаемость – 25,0% и 14,2% соответственно (контрольная группа 18,2% и 10,4%) ($p=0,048$ и $p=0,02$ соответственно).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ всех госпитализаций пациентов с РПЖ показал, что главной проблемой остается поздняя диагностика заболевания. По нашим данным, только 18,2% пациентов могли подлежать радикальному хирургическому лечению. По данным литературы, при резектабельном РПЖ медиана выживаемости без прогрессирования и медиана ОВ при стандартной терапии на основе 5-ФУ или гемцитабина в соответствии с рекомендациями остаются неудовлетворительными и составляют от 15,6 до 22,8 месяца соответственно [18, 19].

Полученные нами результаты продемонстрировали преимущество адъювантного лечения, дополненного иммунотерапией аутологичными ДК. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее благоприятные результаты были получены при введении ДК более 5–6 млн клеток и при более чем 3 курсах иммунотерапии. В частности, это демонстрирует 3-летняя выживаемость без прогрессирования, которая составила в основной группе 25,0% по сравнению с контролем (19,6%) (рис. 5).

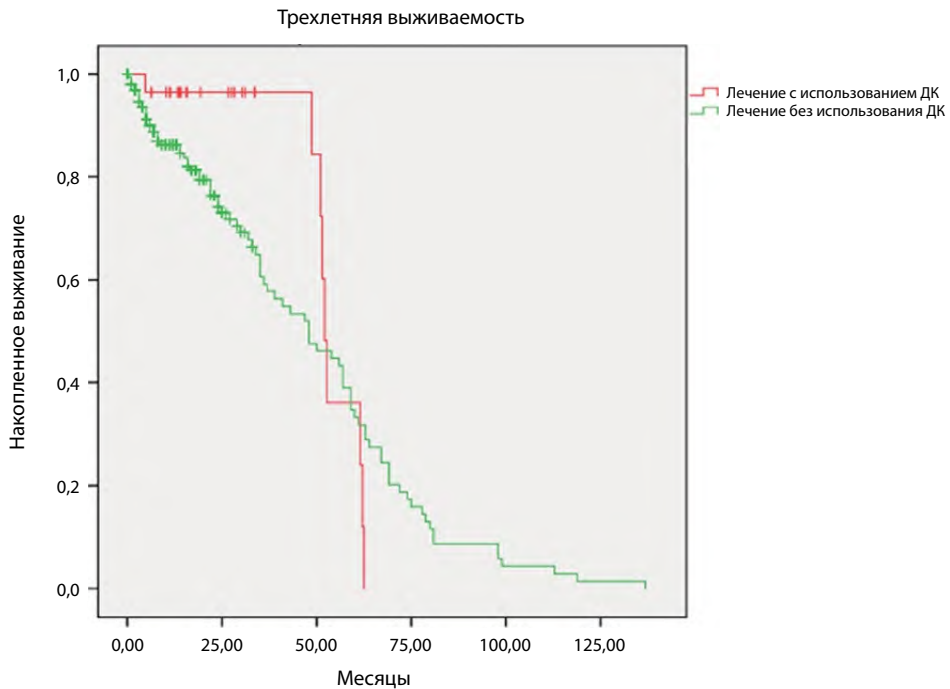


Рис. 5. 3-летняя выживаемость основной и контрольной групп
Fig. 5. 3-year survival rate of the main and control groups

Наши наблюдения позволяют предположить, что значительное улучшение показателей 3-летней бессобытийной выживаемости связано непосредственно с иммунотерапией, так как после 6–8 курсов ПХТ в течение одного года после операции на фоне безрецидивного периода пациенты уже не получали лекарственную терапию. Также можно предположить, что прогрессирование заболевания после 3 лет наблюдения может быть связано с отменой иммунотерапии и снижением ее иммунологической эффективности. Поэтому целесообразно рекомендовать иммунотерапию и в последующие годы наблюдения, возможно, с коррекцией временных интервалов вакцинотерапии.

За последние годы было проведено несколько клинических исследований, посвященных изучению положительных эффектов адъювантно-клеточной иммунотерапии у пациентов с РПЖ. Исследования продемонстрировали значительное увеличение медианы выживаемости по сравнению со стандартной терапией до 26–40 месяцев [13–15]. Тем не менее, как в обоих исследованиях, так и по нашим данным, показатели дожития остаются неудовлетворительными. Несмотря на то что рекомендуемыми независимыми прогностическими факторами могут быть возраст пациентов, поражение регионарных лимфатических узлов, положительный или отрицательный край резекции, мы не смогли найти корреляцию между локальной распространенностью заболевания, поражением лимфатических узлов, бессобытийной и ОВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На небольшой когорте пациентов показано, что дополнительная терапия с включением иммунотерапии аутологичными ДК является эффективным и безопасным методом лечения. Показана высокая иммунологическая эффективность лечения ДК. Применение иммунотерапии аутологичными ДК увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования и медиану ОВ при адъювантном лечении резектабельного РПЖ. Тем не менее 5-летняя ОВ остается неудовлетворительной. По нашему мнению, дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на анализе эффективности иммунотерапии в зависимости от продолжительности лечения и количества ДК в биомедицинском клеточном продукте.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Henley S.J., Ward E.M., Scott S., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National Cancer Statistics. *Cancer*. 2020;126:2225–2249. doi.org/10.1002/cncr.32802
2. Samuele Cannas, Charles M. Vollmer Jr. *JAMA Surg.* Published online April 24, 2024. doi:10.1001/jamasurg.2024.0419
3. Okeanov A.E., et al. (2021) *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Chancellor Register for 2010–2019.* Minsk: National Library of Belarus.
4. Loveday B., Lipton L., Thomson B. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. *Aust. J. Gen. Pract.* 2019;48:826–831. doi: 10.31128/AJGP-06-19-4957
5. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Eng.J. Med.* 2018;379:2395–2406. doi.org/10.1056/nejmoa1809775
6. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011–1024. doi. org/10.1016/s0140-6736(16)32409-6
7. Eshmuminov D., Aminjonov B., Palm R.F., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine-based chemotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A multi-institutional, patient-level, meta-analysis and systematic review. *Ann. Surg. Oncol.* 2023;30:4417–4428. doi: 10.1245/s10434-023-13353-2
8. Yamaguchi J., Yokoyama Y., Fujii T., et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01). *Ann. Sur.* 2022;275:1043–1049. doi: 10.1097/SLA.0000000000005430



9. Shigenori Ei, Shinichiro Takahashi, Toshihito Ogasawara, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: The Current Status of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment in Japan. *Gut Liver*. 2023 Sep 15; 17(5):698–710. doi: 10.5009/gnl220311
10. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol*. 2018;24:4846–4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
11. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008–2020. doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30974-0
12. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):265–77. doi: 10.1038/nrc3258
13. Sadeghzadeh M., Bornehdeli S., Mohahammadrezakhani H., et al. Dendritic cell therapy in cancer treatment; the state-of-the-art. *Life Sci*. 2020;254:117580. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117580
14. Lepisto A.J., Moser A.J., Zeh H., et al. A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors. *Cancer Ther*. 2008;6(B):955–964.
15. Nagai K., Adachi T., Harada H., et al. Dendritic Cell-based Immunotherapy Pulsed With Wilms Tumor 1 Peptide and Mucin 1 as an Adjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Curative Resection: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Anticancer Res*. 2020;40(10):5765–5776. doi: 10.21873/anticancer.14593
16. Gansauge F., Poch B., Kleef R., et al. Effectivity of long antigen exposition dendritic cell therapy (LANEXDC®) in the palliative treatment of pancreatic cancer. *Curr Med Chem*. 2013;20(38):4827–35. doi: 10.2174/09298673113206660290
17. Goncharov A.E., et al. (2016) Indicators of T-cell immunity in adult patients with shingles and chickenpox. In: *Modern problems of human infectious pathology*. Minsk: RSML. Issue 9. Pp. 198–202.
18. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310(14):1473–1481. doi:10.1001/jama.2013.279201
19. Maeda S., Unno M., Yu J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Pancreatol*. 2019;2:100–106. doi.org/10.1097/JP9.000000000000028