

## Inmunoterapia anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Carmen Elena Viada-González<sup>1\*</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1604-3545>

Martha María Fors-López<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9697-0743>

Iraida Caballero-Aguirrechu<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Lisania Reyes-Espinosa<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8894-342X>

Pedro Camilo Rodríguez-Rodríguez<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4937-4834>

Orestes Santos-Morales<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8071-2375>

Atef Abdelhafez Elamer<sup>2</sup> ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5597-5745>

Tania Crombet-Ramos<sup>1</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3103-6925>

<sup>1</sup>Centro de Inmunología Molecular (CIM). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HCQHA). La Habana, Cuba.

**Autor para correspondencia:** [carmen@cim.sld.cu](mailto:carmen@cim.sld.cu)

En Cuba, el cáncer de próstata representa el primer lugar en incidencia y mortalidad por enfermedades neoplásicas en el hombre. Con el empleo de la quimioterapia y la prednisona en pacientes sintomáticos, metastásicos y en progresión, no se alcanzan las tasas de respuesta esperadas. En la era de la inmunoterapia, los tratamientos combinados pretenden mejorar la supervivencia con un perfil de seguridad aceptable. Para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación terapéutica con inmunoterapia anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración, se revisaron los resultados de cuatro ensayos clínicos controlados y se ejecutó un meta-análisis de los mismos. Se utilizaron gráficos de bosque, y todos los análisis fueron hechos con el programa RevMan 5, versión 5.0. Se corroboró la superioridad del empleo del docetaxel en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata avanzado; en todos los ensayos de nimotuzumab o CIMAvax-EGF® más quimioterapia comparados con quimioterapia sola, se observó beneficio con el tratamiento combinado, en particular del docetaxel con nimotuzumab. No se informan eventos adversos serios con la administración de la inmunoterapia asociada a la quimioterapia. Se concluyó que la combinación con ambos fármacos inmunoterapéuticos aporta un beneficio clínico en la mediana de supervivencia, en particular, con el esquema de docetaxel/prednisona. Ambas inmunoterapias resultan seguras, la mayoría de los eventos adversos fueron ligeros, no serios y sin relación causal con el producto.

**Palabras clave:** cáncer de próstata; inmunoterapia; quimioterapia.

### Introducción

El cáncer de próstata representó el primer lugar en incidencia de todas las neoplasias a nivel mundial en el 2020, para una tasa estimada de incidencia de 30,7 por 100.000 habitantes y de mortalidad de 7,7 por 100.000 habitantes.<sup>(1,2)</sup> En Cuba, este tipo de cáncer representa el primer lugar de incidencia en el hombre, si se excluye el de piel, con una tasa de mortalidad de 24,7 por 100.000 habitantes.<sup>(3)</sup> El cáncer de próstata se considera una enfermedad de causa multifactorial donde se

involucran factores hormonales, heredofamiliares, raza y dieta, entre otros.<sup>(4,5)</sup>

Para el tratamiento del cáncer de próstata se utilizan varias estrategias terapéuticas, solas o combinadas, entre ellas están la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia: vacunas terapéuticas, anticuerpos monoclonales (AcM).<sup>(6,7)</sup>

No es hasta 1996 que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), aprueba

\* Doctor en Medicina, DrC, CIM, La Habana, Cuba.

el uso de mitoxantrona, medicamento que alivia el dolor óseo; y en el año 2004, con los resultados del estudio TAX 327, se aprueba por superioridad en el beneficio clínico, el docetaxel con prednisona en primera línea ante la progresión bioquímica, con una toxicidad tolerable.<sup>(8)</sup>

La era de la inmunoterapia contra el cáncer comenzó en el año 2011 con la aprobación de la primera vacuna terapéutica; una vacuna autóloga de células dendríticas (sipuleucel T) que se estudió y aprobó para el tratamiento del paciente asintomático con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), y que añadió un beneficio en la supervivencia global (SG) de alrededor de 4 meses con respecto a otros tratamientos.<sup>(9,10)</sup>

En el Centro de Inmunología Molecular (CIM) se producen varias terapias inmunológicas para el tratamiento del cáncer, algunas de ellas con registro sanitario, como el AcM CIMAher<sup>®</sup> (nimotuzumab) y la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF<sup>®</sup>. También se encuentra en desarrollo clínico un preparado vacunal (HER-1) basado en el dominio extracelular (DEC) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (R-EGF, por sus siglas en inglés).<sup>(11,12)</sup>

El nimotuzumab es el primer AcM recombinante con patente para el tratamiento del cáncer en Cuba.<sup>(11)</sup> Tiene registro en Cuba y en otros 28 países para el tratamiento de diferentes tumores que sobreexpresan al R-EGF, como por ejemplo, el cáncer de cabeza y cuello avanzado, el glioma maligno, el cáncer de esófago, de páncreas y de pulmón. El nimotuzumab se tolera muy bien por los pacientes. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia incluyen fiebre, cefalea, hipertensión, vómitos, escalofríos, mucositis, prurito, urticaria/erupción, anemia, entre otros.<sup>(13,14)</sup>

CIMAvax-EGF<sup>®</sup> es un conjugado químico entre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) recombinante humano y la proteína P64K, es la primera vacuna terapéutica autorizada contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) en estadios avanzados IIIB o IV. Se registró por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en el año 2008 y forma parte del cuadro básico de medicamentos de Cuba desde el año

2014, como segunda línea para el tratamiento del CPNCP en estadios avanzados. Existen evidencias clínicas de la seguridad de la vacuna, incluso después de un uso prolongado. Actualmente están en evaluación otros tumores epiteliales que sobreexpresan al R-EGF, entre ellos el cáncer de próstata metastásico.<sup>(15,16)</sup>

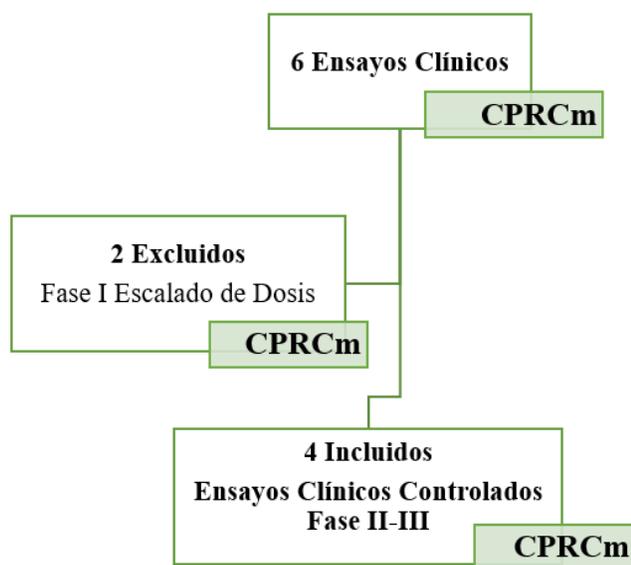
Para la evaluación de la seguridad, inmunogenicidad y el efecto clínico del preparado vacunal anti-receptor 1 de EGF humano (HER-1) se encuentran en ejecución Ensayos Clínicos Fase I y II en pacientes con tumores epiteliales metastásicos y en particular pacientes con CPRC. Se han obtenido respuestas inmunológicas favorables y se define una mayor titulación de anticuerpos (Acs) en aquellos pacientes en tratamiento con dosis de 400 µg o más.<sup>(17,18)</sup>

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia de los fármacos inmunoterapéuticos nimotuzumab y CIMAvax-EGF<sup>®</sup> en combinación con la quimioterapia estándar, en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración.

## Materiales y Métodos

En este estudio se identificaron seis ensayos clínicos donde se empleó la inmunoterapia anti-REGF en pacientes con cáncer de próstata metastásico y con resistencia a la castración hormonal, ejecutados en el país en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2022, para su inclusión en el meta-análisis de ensayos controlados. Se seleccionaron los informes finales y bases de datos de cuatro ensayos clínicos controlados donde se utilizó terapia combinada o no con inmunoterapia anti-REGF, y quimioterapia estándar (docetaxel o mitoxantrona) más prednisona (Fig. 1).

Para verificar que los ensayos estuvieran balanceados según las características basales se compararon las variables cualitativas con la prueba Chi-cuadrado y las variables cuantitativas con el análisis de varianza no paramétrico Kruskal-Wallis. Para la comparación de las curvas de Kaplan-Meier se utilizó la prueba log-rank. Estos análisis fueron hechos con el paquete estadístico SPSS versión 25.0 y el nivel de significación 0.05.



**Fig. 1.** Selección de los ensayos clínicos con inmunoterapia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) a incluir en el meta-análisis.

Para llevar a cabo el meta-análisis se realizaron tres pasos: el análisis de sensibilidad, el análisis acumulativo y el sesgo de publicación. Se compararon las medianas estimadas de la SG por grupo de tratamiento (solo o combinado) de todos los ensayos clínicos del estudio. Se utilizaron gráficos de bosque. Todos los análisis fueron hechos con el programa RevMan 5, versión 5.0.

## Resultados

En la Tabla 1 se observa la distribución de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos evaluados según los brazos de tratamiento (quimioterapia sola o combinada con inmunoterapia).

**Tabla 1.** Distribución de los ensayos clínicos por grupo de tratamiento.

Ensayo clínico	hR3+M TX	EGF+MT X	MTX	Grupos			Total
				hR3+ DTX	EGF+ DTX	DTX	
EC 074 Fase II	35	-	35	-	-	-	70
EC 146 Fase III	-	-	-	110	-	110	220
EC 077 Fase II RPCEC00000159	-	100	99	-	-	-	199
EC 177 Fase III RPCEC00000291	-	-	-	-	11	-	11
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>110</b>	<b>11</b>	<b>110</b>	<b>500</b>

hR3: nimotuzumab. EGF: vacuna CIMAvax-EGF®. MTX: mitoxantrona. DTX: docetaxel

Se evaluó la distribución de variables clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos que recibieron o no la terapia de combinación y se estimaron las medianas de supervivencia según tratamiento (Tabla 2).

En el metaanálisis de eficacia de las dos inmunoterapias (AcM nimotuzumab y vacuna CIMAvax-EGF®), el gráfico de bosque muestra la eficacia de la utilización de la inmunoterapia anti-REGF, tanto de forma individual con el AcM nimotuzumab o con la vacuna CIMAvax-EGF®, con respecto a la monoterapia con docetaxel o mitoxantrona (Fig. 2 A y B). En el análisis combinado de todos los grupos de los diferentes ensayos clínicos también se observó ventaja en la respuesta a favor de los pacientes que recibieron terapias combinadas de inmunoterapia y quimioterapia.

Como se muestra en la Figura 2 A, la Razón de Riesgo del estudio EC074 Fase II fue -0,01 con IC [-0,51; 0,48] y un peso de 25,3% y la del estudio EC146 Fase III fue -0,10 con IC [-0,38; 0,20] y un peso de 74,7%. La prueba de heterogeneidad fue  $I^2=0\%$  ( $p=0,78$ ) y la prueba para el efecto global  $Z=0,58$  ( $p=0,56$ ).

Como se muestra en la Figura 2B, la Razón de Riesgo del estudio EC077 Fase II fue -0,09 con IC [-0,37; 0,20] y un peso de 88,3% y la del estudio EC177 Fase III fue -0,58 con IC [-1,37; 0,21] y un peso de 11,7%. La prueba de heterogeneidad fue  $I^2=25\%$  ( $p=0,25$ ) y la prueba para el efecto global  $Z=1,04$  ( $p=0,30$ ).

En cuanto a la supervivencia, fue significativa la diferencia entre los grupos, con medianas de supervivencia superior para aquellos pacientes que recibieron terapia combinada de inmunoterapia con

quimioterapia, en particular con docetaxel ( $p=0,048$ ), (Fig. 3). Como se puede apreciar, la mediana de supervivencia global (SG) del grupo con mitoxantrona es de 12 meses, y con la adición de la inmunoterapia no se modificó. En cambio, en el grupo que recibió tratamiento con docetaxel se estimó una mediana de SG de 15,6 meses que se incrementa a 17 meses con la combinación con CIMAvax-EGF<sup>®</sup> y a 18,6 meses cuando se combina con nimotuzumab, diferencias que son significativas ( $p=0,048$ ), Figura 3.

Como se aprecia en la Figura 4, la mediana de SG del grupo de pacientes que recibieron nimotuzumab más docetaxel fue de 18,6 meses, significativamente superior a la mediana de SG de los que recibieron nimotuzumab más mitoxantrona que fue de 12,4 meses ( $p=0,012$ ). Sin embargo, la mediana de SG de los tratados con la combinación de CIMAvax-EGF<sup>®</sup> más docetaxel fue de 17 meses respecto a los tratados con CIMAvax-EGF<sup>®</sup> más mitoxantrona (12,1 meses) ( $p=0,276$ ). Por último, la mediana SG de los pacientes con quimioterapia sola fue de 15,6 meses con docetaxel/prednisona y de 12,4 meses con mitoxantrona/prednisona ( $p=0,124$ ).

En cuanto a la seguridad, en todos los grupos de tratamiento no se notificaron interrupciones por toxicidad, la mayoría de los eventos adversos se relacionaron con la progresión de la enfermedad de base, con predominio de la intensidad del dolor por la presencia de metástasis óseas. Los eventos adversos relacionados que se recogieron fueron leves o moderados, la mayoría por efectos vacunales como fiebre y temblores.

## Discusión

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos evaluados tenían criterio de uso de quimioterapia más prednisona. En Cuba se estandarizó el uso de docetaxel/prednisona en primera línea en el año 2011, a pesar de su aprobación en el año 2004, según resultados de dos estudios fase III aleatorizados TAX 327 y SWOG-9916 (mediana de SG 18 meses y 17,8 meses, respectivamente). Sin embargo, las medianas de supervivencia obtenidas no se igualan a las de estos estudios internacionales. Se puede observar que aun

con el régimen docetaxel prednisona y TAX 327 la mediana de SG no supera los 15 meses.<sup>(6,8,20)</sup>

En un ensayo clínico fase III, en el que se administra sipuleucel T a pacientes con CPRC, la respuesta de IgG a los antígenos específicos de la próstata se asocia con una mejora de la SG en los pacientes que se vacunan. Estos hallazgos reconsideran la respuesta humoral como una rama importante de la respuesta inmune al tener en cuenta el mecanismo citotóxico de acción de los Acs.<sup>(17,18)</sup> La razón de estos agentes inmunoterapéuticos, como se justifica con otros candidatos similares, es inducir una respuesta inmune humoral y celular específica contra la molécula del receptor del EGF, que sea capaz de reconocer y eliminar las células tumorales que sobre expresan el receptor.<sup>(19,20)</sup>

En este meta-análisis, los pacientes de los grupos con terapia combinada de docetaxel e inmunoterapia (vacuna o anticuerpo anti-REGF), son los que tuvieron mayores medianas de supervivencia, con diferencia significativa con respecto a las terapias inmunológicas combinadas con mitoxantrona, por lo que, además de observarse superioridad del docetaxel, también de forma general, la asociación del mismo con la inmunoterapia, en particular con el AcM nimotuzumab, supera los 18 meses de supervivencia.

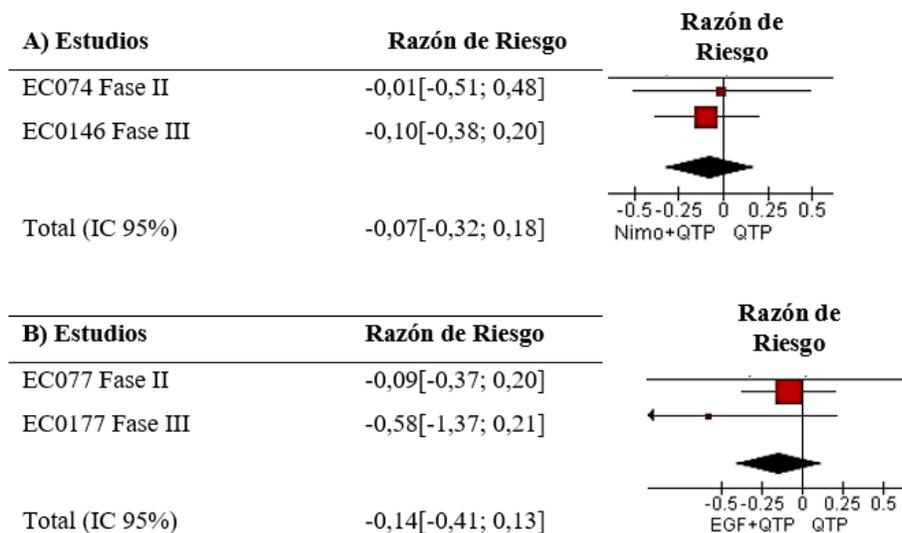
En las series estudiadas en el país, el tratamiento con docetaxel en los pacientes con CPRC tiene una mediana de supervivencia menor a la que se obtuvo en los estudios TAX 327 y SWOG-9916 entre 2002 y 2004, las series revisadas muestran una mediana de SG entre 16 y 17 meses, solo se observa un mayor beneficio clínico de forma global en los pacientes que recibieron la combinación de docetaxel y nimotuzumab.<sup>(17,18)</sup>

En un metaanálisis del año 2012, con evaluación de vacunas terapéuticas en cáncer de próstata, las vacunas de células dendríticas como PROVENGE<sup>®</sup>, no mostraron diferencias significativas en la mediana de la SG (26 y 21 meses), mientras que el tiempo hasta la progresión de la enfermedad es similar para ambos grupos (entre 10 y 14 semanas). Por otra parte, con las vacunas de combinaciones virales como prosvac, la supervivencia es de 25 y 16 meses respectivamente (HR 0,56;  $p=0,006$ ). En el ensayo clínico IMPACT, se

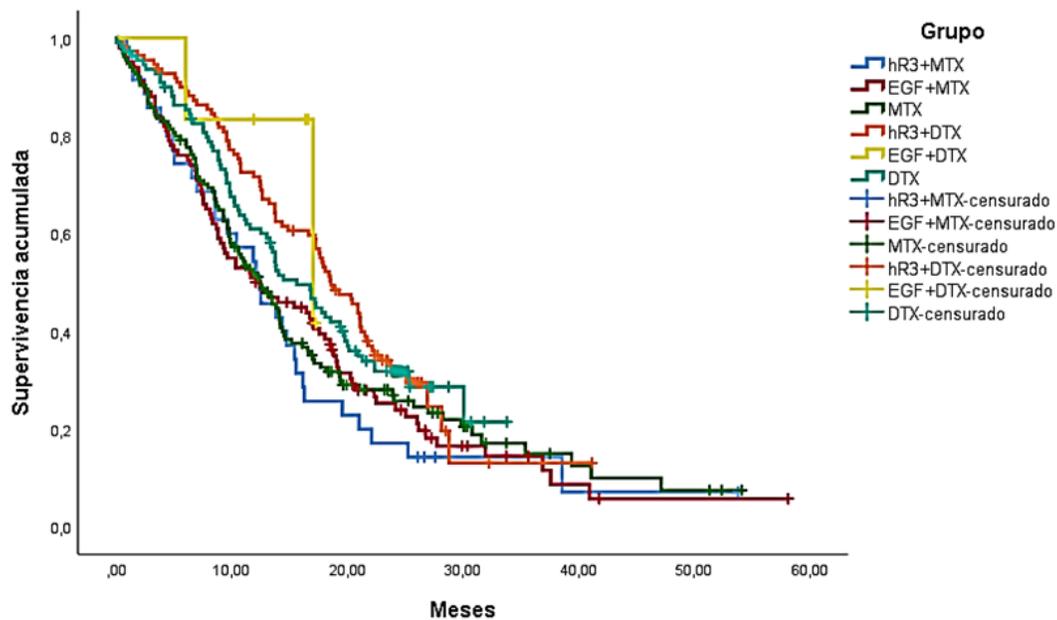
**Tabla 2.** Características demográficas e histopatológicas de los pacientes según las modalidades terapéuticas empleadas.

		Grupos de tratamiento										c <sup>2</sup> p	
		hR3+MTX		EGF+MTX		MTX		hR3+DTX		DTX			p
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<b>Edad</b>	< 65	9	25,7	24	24,0	42	31,3	26	24,1	30	27,3	0,691	
	>= 65	26	74,3	76	76,0	92	68,7	82	75,9	80	72,7		
<b>Color de la piel</b>	Blanca	14	41,2	68	68,7	88	66,2	52	47,2	49	44,5	0,0001	
	Negra	7	20,6	27	27,3	31	23,3	30	27,3	35	31,8		
	Mestiza	13	38,2	4	4,0	14	10,5	28	25,5	26	23,6		
<b>Bloqueo hormonal</b>	Quirúrgico	7	21,2	46	47,4	50	37,6	28	25,4	22	20,0	0,001	
	Fármacos	26	78,8	51	52,6	83	62,4	82	74,5	88	80,0		
<b>Gleason</b>	<=6	22	73,3	46	66,7	61	63,5	35	34,7	37	37,0	0,0001	
	7	4	13,3	23	33,3	23	24,0	20	19,8	26	26,0		
	8-10	4	13,3	0	0,0	12	12,5	46	45,5	37	37,0		
<b>ECOG</b>	Grado 0	10	28,6	40	40,4	47	35,1	24	52,2	22	46,8	0,150	
	Grado 1	21	60,0	44	44,4	63	47,0	16	34,8	23	48,9		
	Grado 2	4	11,4	15	15,2	24	17,9	6	13,0	2	4,3		
		hR3+MTX	EGF+MTX	MTX	hR3+DTX	DTX	K-W p						
<b>PSA</b>	Media	66,8	47,8	51,0	47,0	45,5	0,506						
	DE	84,3	28,9	32,5	41,8	34,1							
<b>Testosterona</b>	Media	0,8	0,2	0,4	0,4	0,4	0,0001						
	DE	1,3	0,8	1,1	0,5	0,4							

hR3: nimotuzumab. EGF: vacuna CIMAvax-EGF<sup>®</sup>. MTX: mitoxantrona. DTX: docetaxel. c<sup>2</sup>: Prueba Chi-cuadrado. DE: Desviación estándar. K-W: Kruskal-Wallis. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, escala para medir la calidad de vida. PSA: antígeno prostático específico.



**Fig. 2.** Supervivencia según grupo de tratamiento. A) nimotuzumab/quimioterapia respecto a quimioterapia. B) CIMAvaxEGF<sup>®</sup>/quimioterapia respecto a quimioterapia.



**Fig. 3.** Supervivencia global (SG) según grupos de tratamiento en ensayos clínicos con inmunoterapia anti-receptor de factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de próstata. hR3: nimotuzumab. EGF: vacuna CIMAvax-EGF<sup>®</sup>. MTX: mitoxantrona. DTX: docetaxel.

demuestra que los pacientes con sipuleucel T tienen una mayor SG, 4,1 meses más que el grupo placebo (25,8 y 21,7 meses).<sup>(19,20)</sup>

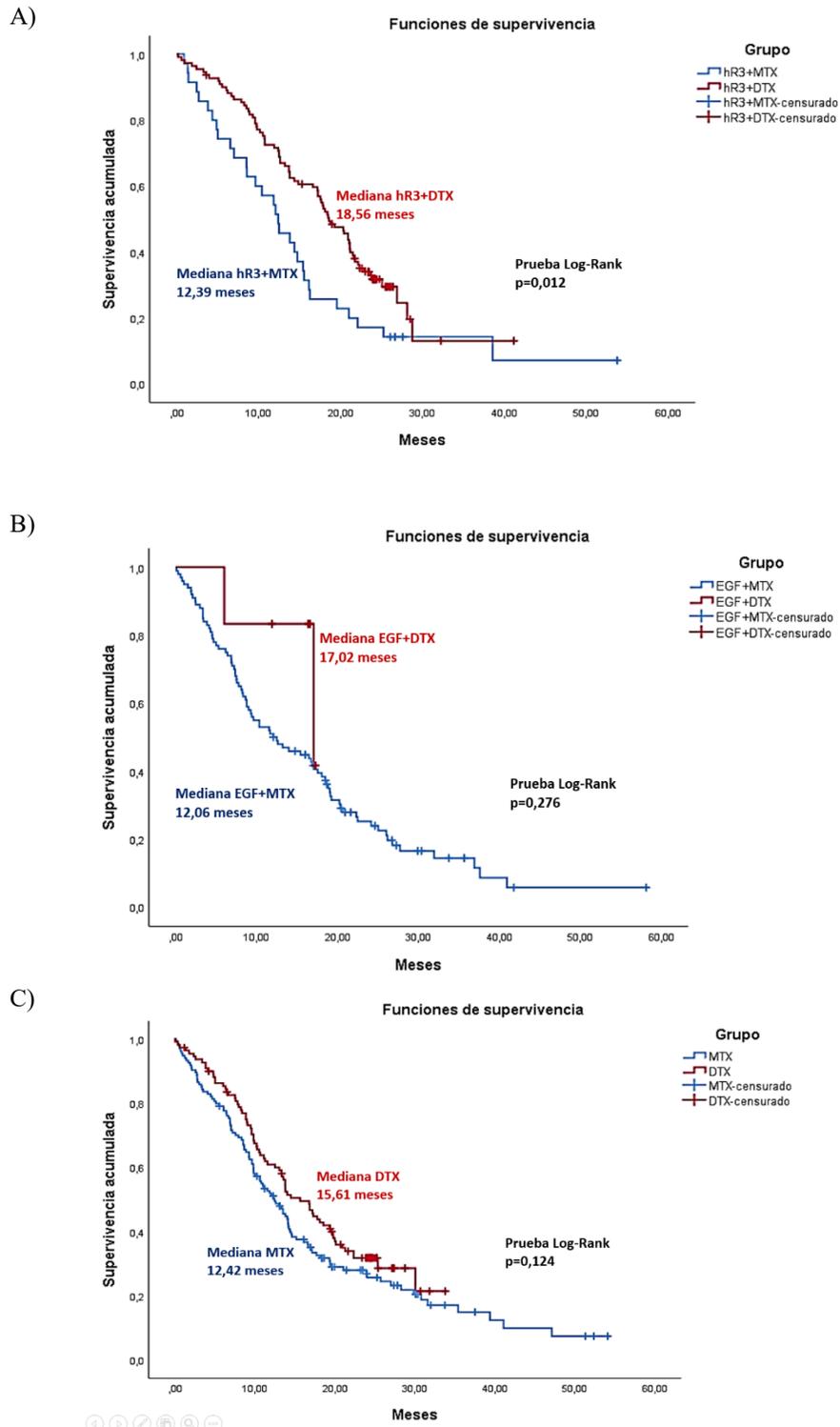
En el estudio TAX 327, con la combinación de docetaxel y prednisona cada 3 semanas, como en el presente estudio, el evento adverso más frecuente fue la alopecia (65%), la astenia y las toxicidades gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos) entre el 40 y el 50%, todos en relación con la administración del docetaxel.

En el brazo de administración del mitoxantrona en el mismo estudio, las toxicidades hematológicas y el dolor, se comportan de manera similar a los resultados del presente estudio, con una mayor frecuencia.<sup>(8,10)</sup>

## Conclusiones

Ambos fármacos inmunoterapéuticos (nimotuzumab y CIMAvax-EGF<sup>®</sup>) conceden un beneficio clínico a la mediana de SG de los pacientes con CPRCm en asociación con el docetaxel, pero sin un valor añadido a la mediana de los tratados con mitoxantrona.

La combinación de la quimioterapia con las inmunoterapias empleadas resulta segura, la mayoría de los eventos adversos son ligeros, no serios y sin relación causal con los productos.



**Fig. 4.** Supervivencia global (SG) según grupos de tratamientos de los ensayos clínicos, A: hR3 más docetaxel o mitoxantrona. B: CIMAvax-EGF<sup>®</sup> más docetaxel o mitoxantrona. C: docetaxel o mitoxantrona en monoterapia. hR3: nimotuzumab. EGF: vacuna CIMAvax-EGF<sup>®</sup>. MTX: mitoxantrona. DTX: docetaxel.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

## Roles de autoría

Carmen Elena Viada-González: conceptualización, organización de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura.

Martha Fors-López: conceptualización, organización de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura.

Iraida Caballero-Aguirrechu: conceptualización, organización de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura.

Lisania Reyes-Espinosa: conceptualización, organización de datos, análisis formal.

Pedro Camilo Rodríguez: conceptualización, organización de datos, análisis formal.

Orestes Santos-Morales: edición, organización de datos, metodología, escritura.

Atef Abdelhafez Sharef El Amer: organización de datos, análisis formal, investigación.

Tania Crombet-Ramos: organización de datos, análisis formal, metodología.

Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final de este manuscrito.

## Referencias

1. <https://www.who.int> [homepage of the internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2021-03. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (Consultado en línea: 31 marzo, 2023).
2. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario estadístico de salud 2022. La Habana: MINSAP; 2023. Disponible en: <https://dpsalud.ch.gob.cu/2023/10/05/minsap-anuario-estadistico-de-salud-2022/>. (Consultado en línea: 1 diciembre, 2023).
3. <https://gco.iarc.who.int> [homepage of the internet]. Lyon: Global Cancer Observatory; c2022-11. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>. (Consultado en línea: 10 de noviembre, 2023).
4. Islas LA, Martínez JI, Ruiz A, Ruvalcaba JC, Benítez A, Beltrán MG, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus

determinantes y prevención. *JONNPR*. 2020;5(9):914-1066. doi: <https://10.19230/jonnpr.3686>.

5. Cookson M, Roth B, Dahm P, Engstrom C, Freedland S, Hussain M, et al. Cáncer de próstata resistente a la castración: guía de la Asociación Urológica Americana. Maryland: Asociación Urológica Americana; 2019.

6. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1067-96. doi: <https://10.6004/jnccn.2023.0050>.

7. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference. *Eur Urol*. 2020;77(4):508-47. doi: <https://10.1016/j.eururo.2020.01.012>.

8. Tannock I, de Wit R, Berry W, Horti J, Pluzanska A, Chi K, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15):1502-12. doi: <https://10.1056/NEJMoa040720>.

9. Stultz J, Fong L. How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021; 24 (3): 697–717. doi: <https://10.1038/s41391-021-00340-5>.

10. Kawalec P, Paszulewicz A, Holko P, Pilc A. Systematic review/Meta-analysis sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2012; 8(5): 767-75. doi: <https://10.5114/aoms.2012.31610>.

11. Pérez-Ruiz L, Rodríguez-Mendoza M, Soto-Molina H, Galán-Álvarez Y, Viada-González CE. Nimotuzumab (CIMAher®) en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: Análisis de impacto presupuestario *Vaccimonitor*. 2020. 29(1):14-21. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v29n1/1025-0298-vac-29-01-14.pdf>. (Consultado en línea: 10 noviembre, 2023).

12. Crombet RT, Pérez R, Lage A, Osorio M, Cruz T. Anticuerpo monoclonal humanizado h-R3: un nuevo concepto terapéutico para el tratamiento del cáncer avanzado. *Biología Aplicada*. 2003; 20(1): 33-51. Disponible en: <https://elfoscientia.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2003/20/1/BA002001033-051.pdf>. (Consultado en línea: 10 noviembre, 2023).

13. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, Arvind AS. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *MAbs*. 2009; 1(1):41-8. doi: <https://10.4161/mabs.1.1.7509>.

14. González G, Crombet T, Neninger E, Viada C, Lage A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF)

in advanced lung cancer: analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin.* 2007; 3(1):8-13. doi: <https://10.4161/hv.3.1.3537>.

15. Neninger Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodríguez M, Catalá Ferrer M, Bravo I, Mendoza del Pino M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(9):1452-8. doi: <https://10.1200/JCO.2007.11.5980>.

16. Rodriguez PC, Gonzalez I, Gonzalez A, Avellanet J, Lopez A, Perez R, et al. Priming and boosting determinants on the antibody response to an Epidermal Growth Factor-based cancer vaccine. *Vaccine.* 2008; 26(36):4647-54. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2008.07.003>.

17. Caballero I, Aira L, Lavastida A, Popa X, Rivero J, González J, et al. Safety and immunogenicity of a human epidermal growth factor receptor 1 (HER-1)-based vaccine in prostate castration-resistant carcinoma patients: A dose-escalation phase I study trial. *Front Pharmacol.* 2017; 8:263. doi: <https://10.3389/fphar.2017.00263>.

18. Caballero I, Sánchez B, Reyes L, Macías A, Chao L, Orosa I, et al. Análisis exploratorio de seguridad e inmunogenicidad de vacuna HER-1/VSSP en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata metastásico. *Rev Cubana Oncol.* 2021;19(3):e\_153. Disponible en: <http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/153/82>. (Consultado en línea: 10 de noviembre de 2023).

19. Caballero I, Sánchez I. Diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. *Rev Cubana Oncol.* 2020;18(3): e-55. Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/download/55/45>. (Consultado en línea: 10 de noviembre de 2023).

20. Caballero I, Varona L, Robaina M, Crombet T, García A, Mendoza I, et al. Caracterización de pacientes sintomáticos con cáncer de próstata metastásico y con resistencia a la castración. *Acta Médica.* 2020; 21(1): e21-113-1. Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/21/pdf>. (Consultado en línea: 10 de noviembre de 2023).

---

## Anti-epidermal growth factor receptor immunotherapy in patients with advanced prostate cancer

### Abstract

In Cuba, prostate cancer represents the first place in incidence and mortality due to neoplastic diseases in men. With the use of chemotherapy and prednisone in symptomatic, metastatic and progressive patients, the expected response rates are not achieved. In the era of immunotherapy, combined treatments aim to improve survival with an acceptable safety profile. To evaluate the efficacy and safety of the therapeutic combination with anti-epidermal growth factor receptor immunotherapy in patients with metastatic and castration-resistant prostate cancer, the results of four controlled clinical trials were reviewed and a meta-analysis of them was performed. Forest plots were used, and all analyses were performed with the RevMan 5 program, version 5.0. The superiority of the use of docetaxel in the survival of patients with advanced prostate cancer was confirmed. In all trials of nimotuzumab or CIMAvax-EGF® plus chemotherapy versus chemotherapy alone, benefit was observed with the combination treatment, particularly with docetaxel plus nimotuzumab. No serious adverse events were reported with the administration of immunotherapy in combination with chemotherapy. It was concluded that the combination with both immunotherapeutic drugs provides a clinical benefit in median survival, particularly with the docetaxel/prednisone regimen. Both immunotherapies are safe, most adverse events were mild, non-serious and not causally related to the product.

**Keywords:** prostate cancer; immunotherapy; chemotherapy.