

**CASO CLÍNICO**

**VACUNA CIMAVAX-EGF EN UN PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN ESTADIO AVANZADO**

*CIMAVAX-EGF VACCINE IN A PATIENT WITH ADVANCED STAGE LUNG CANCER*

**Tatiana Hernández Casola<sup>1</sup>, Dewar Torrecilla Silverio<sup>2</sup>, Hineidy Pérez Nápoles<sup>3</sup>, Thayde Trujillo Tirado<sup>4</sup>,**

**RESUMEN**

**Introducción:** La vacunación terapéutica para el tratamiento del cáncer depende de la inducción de una respuesta inmune específica contra antígenos asociados al tumor y es considerada actualmente como una de las estrategias más prometedoras para la terapia de esta enfermedad. **Objetivo:** Describir la experiencia del uso de la vacuna Cimavax-EGF en un paciente con cáncer de pulmón en estadio avanzado. **Caso clínico:** Paciente de 62 años, masculino, con antecedentes de salud, fumador de 40 años. Inicia estudios en otro centro de salud para la evaluación por presentar tos frecuente, sin otros síntomas asociados. **Conclusiones:** En el caso estudiado, la vacuna Cimavax-EGF mostró buen perfil de seguridad y tolerancia.

**PALABRAS CLAVES:** Cimavax-EGF, Cáncer de pulmón, Vacuna.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Therapeutic vaccination for the treatment of cancer depends on the induction of a specific immune response against tumor-associated antigens and is currently considered one

---

<sup>1</sup> Hospital General Provincial Roberto Rodríguez. Morón, Cuba. Correo electrónico: rmonzon@infomed.sld.cu, <https://orcid.org/0000-0002-1237-0610>.

<sup>2</sup> Hospital General Provincial Roberto Rodríguez. Morón, Cuba. Correo electrónico: dewartorre@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9888-7433>.

<sup>3</sup> Hospital General Provincial Roberto Rodríguez. Morón, Cuba. Correo electrónico: hineidy@nauta.cu, <https://orcid.org/0000-0003-2682-7113>.

<sup>4</sup> Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba. Correo electrónico: trayde@infomed.sld.cu., <https://orcid.org/0000-0002-3755-0204>.

of the most promising strategies for the therapy of this disease. **Objective:** To describe the experience of using the Cimavax-EGF vaccine in a patient with advanced stage lung cancer.

**Clinical case:** 62-year-old male patient, with health history, smoker of 40 years. Initiates studies in another health center for evaluation for presenting frequent cough, without other associated symptoms. **Conclusions:** In the case studied, the Cimavax-EGF vaccine showed good safety and tolerance profile.

**KEY WORDS:** Cimavax-EGF, lung Cancer, Vaccine.

■ *Recepción :21/8/2024*

*Aceptación :28/11/2024*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo un problema de salud mundial. En 2020 se diagnosticaron 2.206.771 (11,4%) nuevos pacientes con cáncer de pulmón.

Además, se reportaron 1.796.144 (18,4%) defunciones por esta patología. Solo el 18% de los pacientes sobrevive más de cinco años después del diagnóstico (1). En cuanto a la incidencia, el cáncer de pulmón representa la tercera causa, precedida por el cáncer de piel en ambos sexos y el cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres. En 2016 se diagnosticaron 3735 nuevos casos masculinos, lo que representa una tasa bruta ajustada a la población mundial (ACR) de  $68,5 \times 100\,000$  habitantes. En el caso del sexo femenino se reportaron 2176 nuevos casos, para una ACR de  $20,7 \times 100\,000$  habitantes. El principal factor de riesgo para esta condición está dado por el consumo de tabaco, donde se estima que de cada diez personas que padecen cáncer de pulmón, nueve son fumadoras (2). Existen otros factores como los ambientales, condiciones inmunosupresoras de base o hereditarios que también pueden incrementar el riesgo.

Entre las manifestaciones clínicas se incluyen la tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, y las constitucionales incluyen fatiga, pérdida de peso y anorexia. La presentación clínica es variable; hasta un 25% de los pacientes pueden ser asintomáticos hasta el diagnóstico incidental en una radiografía de tórax por otras causas, y aproximadamente un 50% de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados, con una sobrevida a 5 años del 2%. El diagnóstico y estadificación, ante la sospecha de cáncer de pulmón, requiere de un abordaje multidisciplinario. Inicialmente se parte de antecedentes, examen físico, tomografía axial computarizada con contraste de tórax y abdomen superior y biopsia (2,3).

En Cuba, el cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Según el anuario estadístico de 2019, hubo 5026 muertes por esta enfermedad, lo que representa una (ACR) de  $50 \times 100\,000$  habitantes (4).

Recientemente se han tenido avances en cuanto a la comprensión de la señalización celular en la génesis del tumor, por lo que se han desarrollado nuevas terapias que pueden ofrecer nuevas esperanzas. Dentro de ellas contamos con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®, que está compuesta por el factor de crecimiento epidérmico humano (EGF, por sus siglas en inglés) conjugado a la proteína P64K. Cuando un paciente es tratado con esta vacuna, se produce un incremento en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el EGF y una reducción proporcional del EGF circulante en el suero (5).

La vacuna induce anticuerpos contra EGF, capaces de bloquear la interacción EGF-EGFR (6). El buen perfil de seguridad de CIMAvax EGF lo convierte en un tratamiento atractivo, tanto como monoterapia y potencialmente como parte de una estrategia de inmunoterapia combinada, destinada a transformar el NSCLC avanzado en una enfermedad crónica futura (7). El objetivo de esta investigación es describir la experiencia del uso de la vacuna Cimavax- EGF en un paciente con cáncer de pulmón en estadios avanzados.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años, masculino, con antecedentes de salud, con 40 años de fumador. Inicia estudios en otro centro de salud para la evaluación por presentar tos frecuente, sin otros síntomas asociados. En la tomografía axial computarizada (TAC) de evaluación, se informó como hallazgo un nódulo pulmonar hilar izquierdo de contornos irregulares de 26x47mm de diámetro.

Con este resultado fue remitido de su área de salud y se ingresó en el servicio de Neumología para el protocolo de acuerdo con la imagen “sombra” pulmonar.

Paciente sintomático al ingreso, refiriendo falta de aire, dolor torácico, decaimiento marcado y pérdida de peso. En el examen físico se constata piel fría y sudorosa, mucosas hipocoloreadas. En el aparato cardiorespiratorio, disnea moderada y frecuencia respiratoria de 19 por minuto, murmullo vesicular conservado, disminuido en todo el hemitórax izquierdo. En el sistema cardiovascular se constató una frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto y tensión arterial de 130/100 mm Hg. El resto de los sistemas se mostraron normales. En los exámenes de laboratorio se evidencia, leucocitosis y eritrosedimentación elevada.

Se indica radiografía de tórax:

Índice cardio torácico dentro de límites normales.

Signos de fibroénfisema generalizado.

Se observa hilio izquierdo engrosado con contornos espiculados.

En vista lateral se observa dos Radiopasidades con tendencia nodular posterior al hilio.

Impresiona aumento de la densidad ósea a nivel de la duodécima vértebra dorsal.

Se solicitó tomografía computarizada de pulmón para diagnóstico, simple y contrastada endovenosa, que informó adenopatías mediastinales bilaterales para aórticas y parahiliares, la mayor de 12x14 mm. Se identifica nódulo pulmonar hilar izquierdo de contornos irregulares

de 27x49 mm. Sin alteraciones pleurales. No se observan alteraciones de partes blandas, ni caja torácica.

Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina de nódulo pulmonar B-2188-17 que informó carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Sugestivo de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. con inmunohistoquímicas: CK (+), vimentina (-) alfaactina (-).

Se realiza broncoscopia. AB Izquierdo. Tumor mucoso primario infiltrativo nodular del B6.

Es valorado por la consulta multidisciplinaria de tumores torácicos y se clasificó como un T2a, N3, M0 etapa III b. El equipo multidisciplinario propuso tratamiento paliativo. Se planificaron 6 ciclos de tratamiento con esquema CDDP/VBL, cisplatino y vinblastina, no considerada de primera línea en la actualidad, por no contar con el tratamiento estándar en la institución.

Se solicitó tomografía computarizada de pulmón post quimioterapia simple contrastada endovenosa, que informó adenopatías mediastinales subcarinales pequeñas menores de 1 mm. Existen imágenes reticulonodulares en vértice izquierdo, no descritas en el primer estudio. Se identifica nódulo pulmonar hilar izquierdo de contornos irregulares de 32x32mm: sin alteraciones pleurales, ligeros cambios óseos.

Un equipo multidisciplinario compara ambas tomografías, previa y posterior a la quimioterapia, concluyendo que la lesión principal disminuyó en un 34%, por lo cual tuvo una respuesta parcial. El paciente es remitido al oncológico de Santa Clara donde le planificaron radioterapia: 35 dosis total de tumor.

Se solicitó tomografía post radioterapia, mostrando solamente un escaso tractus fibroso del lóbulo izquierdo y discreto borramiento del seno costofrénico izquierdo por escaso líquido pleural o pleuritis residual. No lesiones líticas ni blásticas.

Reuniendo todos los criterios, se incluye en el “Ensayo clínico Seguridad de la vacuna CIMAvax EGF para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados”. Exploración de la efectividad según concentraciones basales de EGF. Fase IV, previa firma del consentimiento informado. El mismo se realizó en concordancia con la declaración de Helsinki y con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del centro para el control estatal de medicamentos (CECMED).

## RESULTADOS

Se administró ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup>, 3 días antes de la primera inmunización. La vacuna CIMAvax- EGF se administró por vía intramuscular a una dosis de 2,4 mg. Las primeras 4

dosis, etapa de inducción, cada 14 días y las restantes, etapa de mantenimiento, cada 28 días mientras las condiciones del paciente lo permitieron y no apareció toxicidad.

Se le realizaron exámenes de laboratorio e imagenológicos para evaluación inicial.

Cuantificación de EGF.7526.68 pg/ml.

Se inicia tratamiento con CIMAvax-EGF. A los 3 meses se evalúa paciente en consulta de seguimiento, con ECOG 0. En el examen físico se constata buena coloración de piel y mucosas. En el aparato cardiovascular se constató una frecuencia cardíaca de 86 latidos por minuto y tensión arterial de 110/70 mm Hg. En el aparato respiratorio, disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo. El resto de los sistemas normales, al igual que los parámetros de laboratorios. Refiere eventos adversos, dolor en el sitio de inyección y temblores de intensidad leve.

Cuantificación de EGF.5417.68 pg/ml.

Se continúan las evaluaciones posteriores trimestrales a través de examen físico, exámenes de laboratorio y encuesta de calidad de vida. A los 6 meses, paciente con ECOG 1, refiere tos seca ocasional, disnea de esfuerzo de moderada intensidad. A la auscultación, disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo. Los exámenes de laboratorio mostraron resultados hematológicos y de química sanguínea normales, excepto la hemoglobina con niveles bajos no significativos, hb.118g/L; referido por el paciente, la valoración de la salud y calidad de vida durante la semana anterior fue muy buena. Se indica tratamiento con antianémicos. No refiere eventos adversos.

En los meses 9, 12 y 24, hasta completar el estudio, el paciente presentó una evolución favorable, pues según la escala funcional concluyó el estudio con ECOG 0, con buena calidad de vida. Recibió 52 inmunizaciones con la vacuna CIMAvax EGF. La vacuna presentó un buen perfil de seguridad. La toxicidad general se clasificó de grados 1 y 2, según los criterios comunes de toxicidad definidos por el Instituto Nacional del Cáncer, versión 3.0. El tratamiento se asoció principalmente con reacciones de leves a moderadas en la zona de la inyección, temblores, malestar general y fiebre, reversibles en pocas horas.

## DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón avanzado se ha enfrentado recientemente a una revolución terapéutica con la llegada de nuevos fármacos registrados para las terapias iniciales y posteriores (8). La introducción de tratamientos innovadores, en particular los inhibidores de la tirosina quinasa y

las inmunoterapias, evoluciona tan rápido que el panorama terapéutico cambia constantemente. En este escenario, el progreso médico se basa no solo en el descubrimiento de nuevos medicamentos, sino también en el posicionamiento inteligente de los nuevos medicamentos entre las otras opciones. En este escenario complejo, nos gustaría discutir ensayos clínicos novedosos con CIMAvax-EGF, que podrían potenciar mejor otras terapias registradas (9). CIMAvax-EGF se ha administrado de forma segura a pacientes con CPNM en estadio IV con enfermedad progresiva, en combinación con nivolumab en un ensayo de fase I/II, en el Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, NY). Para todos los pacientes que recibieron el anticuerpo anti-PD1 más la vacuna, la supervivencia media fue de 13,5 meses, mientras que para los individuos que completaron la inducción con CIMAvax- EGF, la supervivencia media fue de 18,3 meses. En particular, los pacientes con KRAS de tipo salvaje tuvieron una supervivencia media muy alta (21,7 meses) (10). Dado que las mutaciones de KRAS predicen la resistencia al bloqueo de EGF/EGFR, es racional anticipar un mayor beneficio de CIMAvax-EGF en pacientes con tumores de tipo salvaje de KRAS. El mismo concepto se ha validado en individuos con cáncer colorrectal tratados con los anticuerpos anti-EGFR cetuximab o panitumumab (11).

En otros estudios, los pacientes que completaron la inducción después de al menos la estabilización de la enfermedad a la terapia de primera línea tuvieron una mediana de supervivencia de 12 meses. Esto es comparable a la supervivencia lograda con otros fármacos utilizados como mantenimiento del cambio: docetaxel (12,3 meses) (12), pemetrexed (13,4 meses) (13) y erlotinib (12,0 meses) (14), pero con una toxicidad mucho menor. Sin embargo, el enfoque preferido en las prácticas médicas actuales es utilizar el mantenimiento continuo con uno o algunos de los medicamentos de primera línea para la etapa avanzada, que incluyen inhibidores de puntos de control inmunológico. La naturaleza de la estimación de supervivencia en el escenario de mantenimiento de continuación excluye cualquier comparación con el mantenimiento de interruptor, donde la supervivencia se estima a partir de la finalización de la línea del frente.

Caracterizar el perfil de seguridad de la vacuna en el entorno del mundo real es muy importante. A través de estudios previos, incluidos los clínicos de fase I, II y III, en los ensayos no se informaron eventos adversos graves (15,16). En el estudio Impower 150, el 64 % de los pacientes tratados con el tratamiento atezolizumab/bevacizumab más quimioterapia, seguida de atezolizumab y bevacizumab, tuvo eventos adversos de grado 3-4 (17). En el caso del docetaxel, se ha reportado toxicidad hematológica como neutropenia, anemia y

trombocitopenia, así como toxicidad no hematológica que incluye diarrea, náuseas y vómitos (18). El pemetrexed suprime la función de la médula ósea, pero los pacientes también pueden desarrollar reacciones cutáneas y eventos renales graves, incluida la insuficiencia renal aguda (19). Alternativamente, los inhibidores de puntos de control inmunitarios que estimulan la respuesta inmunitaria natural pueden inducir eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como neumonitis, colitis, hepatitis e hipotiroidismo (20, 21).

En general, en varios estudios de CIMAvax-EGF, la tasa de control de la enfermedad oscila entre el 30% y el 40% y consiste principalmente en enfermedad estable (22). En particular, en la fase 1, en la que CIMAvax-EGF se combinó con nivolumab después de la progresión de la enfermedad (entorno de segunda línea), el 33 % de los pacientes logró una respuesta parcial, mientras que la tasa general de control de la enfermedad fue del 50 % (23).

Es necesario evaluar los beneficios de CIMAvax EGF en etapas tempranas del CPCNP y en otras localizaciones tumorales, así como en los pacientes no aptos para recibir quimioterapia.

## **CONCLUSIÓN**

En el caso estudiado, la vacuna Cimavax-EGF mostró buen perfil de seguridad y tolerancia.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los investigadores clínicos del servicio de Oncología, Laboratorio Clínico y Radiología del Hospital General Provincial Roberto Rodríguez Fernández y a la doctora de su área de salud, que participaron en la evaluación y seguimiento del paciente. Al resto de los autores, que colaboraron en la recogida de datos, redacción y revisión del reporte de caso.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

No existen conflictos de intereses entre los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO) Globocan IAfRoCI. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
2. UpToDate. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. www.uptodate.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1623- 1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
4. Columbié-Regüeiferos J, Rosales-Calas M, Torres-Puentes S, Veranes-García M, Quintero-Salcedo S. Uso de la vacuna CIMAvax-EGF® como práctica médica habitual. MEDISAN [Internet]. 2019 [citado 4 Oct 2023]; 23 (2) Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/articole/view/2323>.
5. Ortiz Carrodeguas RA, Monteagudo GL, Alemán SA, Abreu Ruiz G, Fernández Torres N, Álvarez-Guerra González L. Methodology to prepare a comprehensive treatment guideline for lung cancer in Villa Clara. Medicentro Electrónica. 2022 [acceso 08/07/2023];26(2):364-85. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s1029-30432022000200364&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1029-30432022000200364&lng=es).
6. Yoanna I. Flores Vega, Diana L. Páramo González, Sofía C Alsina Sarmiento, Luis E. Alsina Tul, Iris B. Inguanzo Valdés, Jorge Rodríguez Machado, Ángel Elejalde Larrinaga. Survival of NSCLC Patients Treated with Cimavax-EGF as Switch Maintenance in the Real-World Scenario. J Cancer 2023; 14(5): 874–879. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.67189>.
7. Tagliamento M, Rijavec E, Barletta G, Biello F, Rossi G, Grossi F. et al. CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine. Expert Opin Biol Ther. 2018; 18:829-35 Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492539>.
8. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins HH, Shabto JM, Akce M, Kissick HT, Carthon BC, Shaib WL, et al. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy. Cancer. 2019; 125 (1):127–34 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.31778>.
9. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune Checkpoint Inhibitors, Alone or in Combination With Chemotherapy, as First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung

Cancer. A Syst Rev Netw Meta Anal Lung Cancer (2019) 134:127–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029>.

10. Evans R, Lee K, Wallace PK, Reid M, Muhitch J, Dozier A, et al. Augmenting antibody response to EGF-depleting immunotherapy: Findings from a phase I trial of CIMAvax-EGF in combination with nivolumab in advanced stage NSCLC. *Front Oncol* (2022) 12:958043. doi: 10.3389/fonc.2022.958043.
11. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello PP, et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Ann Oncol* (2020) 31(1): 30–40. doi: 10.1016/j.ann onc.2019.10.007.
12. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2009) 27(4):591–8. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1405.
13. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* (2009) 374(9699):1432–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61497-5].
14. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* (2010) 11(6):521–9. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70112-1.
15. Popa X, García B, Fuentes KP, Huerta V, Alvarez K, Viada CE, et al. Anti-EGF antibodies as surrogate biomarkers of clinical efficacy in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer patients treated with an optimized CIMAvax-EGF vaccination schedule. *Oncoimmunology* (2020) 9(1):1762465. doi: 10.1080/2162402X.2020.1762465.
16. Gray J.E., Chiappori A., Williams C.C., Tanvetyanon T., Haura E.B., Creelan B.C., Kim J., Boyle T.A., Pinder-Schenck M., Khalil F, et al. A phase I/randomized phase II study of GM-CD40L vaccine in combination with CCL21 in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67:1853–1862. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s0262-018-2236-7>.

17. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:387–401. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
18. Pujol J-L, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* (2007) 2(5):397–401. doi: 10.1097/01.JTO.0000268672.57002.69.
19. Dumoulin DW, Visser S, Cornelissen R, van Gelder T, Vansteenkiste J, von der Thesen J, et al. Renal toxicity from pemetrexed and pembrolizumab in the era of combination therapy in patients with metastatic nonsquamous cell NSCLC. *J Thorac Oncol* (2020) 15(9):1472– 83. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.021.
20. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities. *Chest* (2018) 154(6):1416–23. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.
21. Shao J, Wang C, Ren P, Jiang Y, Tian P, Li W. Treatment-and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Bioscience* (2020) 40(5): BSR20192347. doi: 10.1042/BSR20192347.
22. Flores Vega YI, Paramo González DL, Alsina Sarmiento SC, Alsina Tul LE, Inguanzo Valdes IB, Rodriguez MaChado J, et al. Survival of NSCLC patients treated with cimavax-EGF as switch maintenance in the real-world scenario. *J Cancer.* (2023) 14(5):874–9. doi: 10.7150/jca.67189.
23. Evans R, Lee K, Wallace PK, Reid M, Muhitch J, Dozier A, et al. Augmenting antibody response to EGF-depleting immunotherapy: Findings from a phase I trial of CIMAvax-EGF in combination with nivolumab in advanced stage NSCLC. *Front Oncol* (2022) 12:958043. doi: 10.3389/fonc.2022.958043.