

治疗晚期NSCLC的疫苗：Cimavax-EGF

陈 卉¹, 张燕军^{2*}

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院内三科主任, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月14日

摘要

现如今肺癌是发病率及死亡率较高的疾病, 其中NSCLC占80%~85%。为提高患者的生存期及生存质量, 免疫治疗及靶向治疗等发展的如火如荼。Cimavax-EGF作为一种治疗性的疫苗, 前期临床试验已取得了喜人的结果, 现已进入IV期临床试验阶段。本文旨在总结Cimavax-EGF与其他治疗晚期NSCLC药物联用后的效果及治疗进展。

关键词

非小细胞肺癌, 疫苗, Cimavax-EGF, 免疫治疗, 表皮生长因子(EGFR)

Vaccine for the Treatment of Advanced NSCLC: Cimavax-EGF

Hui Chen¹, Yanjun Zhang^{2*}

¹Graduate Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Internal Medicine 3, Shaanxi Province Tumor Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 14th, 2023; accepted: Sep. 8th, 2023; published: Sep. 14th, 2023

Abstract

Nowadays, lung cancer is a disease with high morbidity and mortality, of which NSCLC accounts for 80%~85%. In order to improve the survival and quality of life of patients, the development of immunotherapy and targeted therapy is in full swing. As a therapeutic vaccine, Cimavax-EGF has achieved gratifying results in pre-clinical trials and has now entered the phase IV clinical trial

*通讯作者。

stage. This article aims to summarize the effect and treatment progress of Cimavax-EGF combined with other advanced NSCLC drugs.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Vaccine, Cimavax-EGF, Immunotherapy, Epidermal Growth Factor (EGFR)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肺癌的流行病学

全球肺癌发病率和死亡率[1]: 肺癌(Lung Cancer, LC)是全球疾病负担最重的恶性肿瘤之一, 2020年 全球范围内 LC 估计新发病例约 220.7 万例, 约占所有癌症病例的 11.4%, 为第 2 常见恶性肿瘤; LC 估计死亡 179.6 万例, 约占所有癌症死亡病例的 18%, 在所有恶性肿瘤死亡顺位中排第 1 位[1]。中国 LC 的发病率和死亡率: 根据国家癌症中心发布的肿瘤登记数据显示[2], 2015 年我国预计新发 LC 78.7 万例, 发病率为 57.26/10 万, 在中国男性恶性肿瘤中位居第 1 位, 女性中位居第 2 位。其中, 非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)占 80%~85%, 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占 15%~20%。LC 死亡 63.1 万例, 死亡率为 45.87/10 万, 肺癌在中国男性、女性人群中均为死亡率最高的恶性肿瘤。肺癌的预后: LC 是预后较差的恶性肿瘤之一, 5 年生存率 II 期至 III 期和 IV 期 NSCLC 患者的 5 年生存率分别为 13%~60%和 0%~10% [3] [4] [5]。基于人群肿瘤登记处生存率结果, 2012~2015 年, 我国 LC5 年生存率仅为 19.7%, 在所有恶性肿瘤中排名倒数第 4 位, 与 10 年前相比略有上升[3]。大约 60%的患者发现非小细胞肺癌时均为晚期, 故单纯化疗或放疗或靶向或免疫等治疗效果欠佳, 从而患者预后欠佳, 生存期及生活质量差。纵观历史, 疫苗不仅是预防传染病的最有效方法[6], 而且全球癌症“治疗性疫苗”研发已遍地开花, 各类癌症的癌症疫苗纷纷问世, 并取得了令人振奋的临床成果。比如, 宫颈癌疫苗[7]已有喜人的结果。晚期 NSCLC 的疫苗(Cimavax-EGF)已进入临床试验阶段。并且在 2008 年古巴[8]已获批成为 IIIB/IV 期 NSCLC 成年患者的治疗性抗癌疫苗[9] [10]。本文旨在进一步, 总结 Cimavax-EGF 与其他治疗晚期 NSCLC 药物联用后的效果及治疗进展。

2. 非小细胞肺癌的治疗方案

非小细胞肺癌(NSCLC)现存的内科治疗方案有[11]: 放射治疗、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等一系列手段去治疗非小细胞肺癌患者, 从而达到减轻痛苦, 延长寿命的目的。而今, 非小细胞肺癌的免疫治疗正迅速发展, 肺癌的免疫治疗主要是使用检查点抑制剂药物发现和破坏癌细胞, 其主要可以分为特异性免疫疗法和非特异性免疫疗法两种[12]。1) 特异性免疫疗法: 特异性免疫疗法主要可以分为以下三种: a) 接种疫苗: 常见的疫苗类型为肿瘤疫苗, 通过注射该疫苗可以诱导患者机体对于肿瘤细胞特异性或相关抗原的细胞或体液免疫应答, 虽然该方式见效较慢, 但持续时间长。b) 输入特异性免疫应答产物: 该方法是通过给机体输入特异性免疫应答产物进行治疗, 输入后机体会经历感应阶段、反应阶段和效应阶段三个阶段来发挥免疫应答效应。该方法虽然见效快, 但持续时间短。c) 剔除免疫细胞亚群: 该方法主要是通过向机体注射抗性的抗体进行导向治疗, 而且可以剔除机体当中的免疫细胞亚群达到治疗目

的。该方法能有效消除药物毒性对身体造成的副作用。2) 非特异性免疫疗法: 非特异性免疫疗法主要是利用非特异性免疫增强剂或者是免疫抑制剂进行治疗。a) 非特异性免疫增强剂: 常见的非特异性免疫增强剂主要有胸腺肽、卡介苗、异丙肌苷等, 在医生指导下服用后可以增强机体免疫功能, 从而达到治疗肺癌的目的。b) 免疫抑制剂: 常用的免疫抑制剂主要有环孢素、糖皮质激素、硫唑嘌呤等, 该方法没有特异性, 遵医嘱服用后可以增强并且激发人体的免疫功能。癌症疫苗旨在指导免疫系统根除癌细胞[13]。如今有全细胞疫苗(如 Belagenpumatucel-L)和抗原特异性疫苗[7] (MAGE-A3, L-BLP25, TG4010, CIMAmx)两种。

3. Cimavax-EGF 的作用机制与临床进展

Cimavax-EGF 是一种费尽表皮生长因子[14] (epidermal growth factor, EGF [15])的免疫疗法, 主要目的在于降低血清和肿瘤微环境中的 EGF 浓度, 从而断绝剩余 EGF 与 EGFR 的结合, 抑制 EGFR 活化而发挥抗癌活性。研究表明, EGF 浓度越高 NSCLC 的预后越差。同时, EGF 浓度越高[16] [17], 接种疫苗后的长期生存率高。肺鳞状细胞癌或腺癌且血清 EGF 浓度高于 870 pg/ml 的患者存活率更高, 这确认了肿瘤对 EGF 耗尽的敏感性[18]。古巴的 Cimavax-EGF 的临床研究表明, [12]双剂量 Cimavax-EGF 对晚期 NSCLC 患者而言双剂量的生存率明显高于单剂量; 化疗后接种高剂量 Cimavax-EGF 的耐受性更好; 高抗原 EGF 剂量、多个疫苗 Cimavax-EGF 接种部位及多次接种疫苗的免疫原性、疗效更佳; 疫苗通过肌肉注射途径在四个注射部位注射, 间隔 14 天, 共四次诱导剂量, 在第四次接种后, 抗 EGF 抗体效价比之前获得的高出 20 倍, 可得出结论, 接受至少 4 剂疫苗(诱导方案)的 IIIB/IV 期 NSCLC 患者在总体生存率方面具有显著优势。治疗前潜在的预测生物标志物包括[19]基础血清 EGF 浓度、外周血参数(NLR、单核细胞和中性粒细胞)和免疫衰老生物标志物是晚期非小细胞肺癌 Cimavax-EGF 治疗成功的良好预测因素[20]。其他免疫标志物如 Tcell 亚群: [21] CD4+、CD8+、CD28-计数、CD4/CD8 比例及 B Cell 亚群 CD19+的比例也与生存率改善相关。

4. Cimavax-EGF 与其他药物联用的临床研究

当 Cimavax-EGF 与 EGFR-TKI 联合应用时[22], 临床研究发现即便在使用有效的 TKI, 如吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等治疗时, EGF 也能在 EGFR 突变的肿瘤上诱导基础信号。这种基础的 EGFR 信号支持缓慢的肿瘤增殖和生存, 有助于 TKI 治疗下的癌细胞逃逸。以上可解释当血清 EGFR 配体水平较高的患者对 TKI 的反应较差, 如双调节蛋白、TGF α 和 EGF (85)。故用抗 EGF 多克隆抗体处理 EGFR 突变细胞系可增强 TKI 的抗肿瘤活性, 即 Cimavax-EGF 与 EGFR-TKI 联合, 双重抑制增强了对 EGFR 信号的抑制。并延迟耐药克隆的出现。研究发现 Cimavax-EGF 主要适用于 EGF 水平高的患者, 同样也可以帮助那些没有从目前的治疗中受益的患者亚群, EGFR 野生型患者。

当 Cimavax-EGF 和 ICI 联合应用时[22], 免疫逃避和生长因子依赖在分子水平上是有关联的, 即 EGFR 的激活, 通过与天然配体的相互作用或通过激活突变的存在, 在体外上调癌细胞中 PD-L1 的表达。反之 EGF 耗竭后 PD-L1 表达降低。在肺癌患者中, EGFR 与 PD-L1 的表达呈正相关。因此, 抑制 EGFR 信号通路可能会降低 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达, 从而进一步减少 PD-L1 介导的肿瘤逃逸, 这种效应增强了 ICI 治疗疗效。故联合使用免疫检查点抑制剂和 Cimavax-EGF 将恢复免疫系统的激活, 这可能是由于 EGFR 信号被抑制而导致了更高的敏感性。此外, EGFR 抑制通过阻断肿瘤的增殖和诱导细胞凋亡而起到直接的抗肿瘤作用。二者联用不仅提供了一种治疗方案, 而且不会产生主要的毒性问题。Cimavax-EGF 和 ICI 作为第一线的好处将增加客观响应以及响应持续时间和 PFS。Cimavax-EGF 和 Nivolumab [23]在二线联合应用, nivolumab 作为非小细胞肺癌的二线药物, 二者联用不仅药物安全性良好, Cimavax-EGF

对抗 PD1 无明显毒性。还观察到了抗 EGF 抗体的快速诱导和患者血清中 EGF 浓度的降低。研究发现, Cimavax-EGF 也可以帮助那些没有从目前的治疗中受益的患者亚群, 如 PD-L1 阴性患者。

以上可得出结论, Cimavax-EGF 与已建立的 EGFR TKI 和 ICIS 的联合使用可以进一步促进晚期癌症向慢性病的转变, 并提高患者的生活质量及信心。

当一线化疗(铂类)后给予 Bt 胸腺多肽组分 Biomodulina T (BT)与 Cimavax-EGF 的序贯联合治疗[24], 在以铂为基础的化疗后给予 BT, 最终减少和耗尽了 CD4+和 CD8+T 细胞数量, 并扩大了 CD4+初始 T 细胞。在一线化疗后确诊的晚期非小细胞肺癌患者中, BT 和 Cimavax-EGF 的序贯联合治疗可以促进患者积极的临床进展, 中位总生存期为 16.09 个月, PFS 是 9.43 个月。

Cimavax-EGF 与第二种癌症疫苗(Racotumomab)的使用[25]。Racotumomab 靶向 NGcGM3 神经节苷脂(是一种真正的肿瘤特异性抗原), 这是一种非常有效的免疫抑制分子, 在非小细胞肺癌中过度表达。有相关数据显示, 在交替使用时, 两种疫苗的免疫原性都有所提高。在比较 Cimavax-EGF、racotumomab 或两种疫苗的第三阶段临床试验在不适合化疗的晚期 NSCLC 患者中启动, II/III 期临床试验表明, IIIB/IV 期患者在接受 racotumomab-Alum 一线化疗后病情稳定, 在无进展和总存活率方面有显著好处。

5. 使用 Cimavax-EGF 受益良多

Cimavax-EGF 在免疫后 2~3 个月抗体滴度最高。没有足够表现状态和预期寿命至少 3 个月的患者不适合接种主动疫苗。Cimavax-EGF [26]作为开关维持治疗的 NSCLC 患者在现实世界中的存活率[18] [27]: 在全球范围内, 总体而言, 化疗或放化疗后开始的中位总生存期为 22.46 个月, 6、12 和 24 个月的生存率分别为 97.7%、82.7%和 45.5%。52.8%的患者年龄在 65 岁或以上, 77.4%的患者患有 ECOG1, 62.3%的患者患有腺癌。中位生存期(The median survival time, MST)14.6 个月, 中位总存活率为 12.2 月。65 岁以下的患者 MST 为 16.7 个月, 中位总存活率为 16.7 个月。从表现状态看, ECOG 为 0 的患者存活 29 个月, ECOG-1 的患者的中位总生存期为 11 个月。中位无进展生存期为 8.16 个月。得出结论, 年龄在 65 岁以下的患者存活率较高。很好地证实, 年龄较大的受试者对疫苗接种的反应和抗击感染的能力降低。这些患者也有结构性的低度炎症。老年患者更容易不受控制地激活先天免疫反应, 从而导致细胞因子释放综合征和组织损伤。也有研究显示, Cimavax-EGF 完成四次诱导剂量的患者中, 受益更大的患者有那些表现为 IV 期疾病、主动吸烟和鳞状细胞癌组织学的患者。这可能与 EGF 的双重作用有关, EGF 是晚期 NSCLC 预后较差的因素, 但却是 Cimavax-EGF 疗效的良好预测生物标志物。因此, 预后较差的患者可能从接种疫苗中受益更多。总体而言, 36.8%和 19.8%的患者在 6 个月和 12 个月时有客观反应或疾病控制。最常见的不良反应[28] [29] [30]是注射部位疼痛(27.2%)或硬结(7.3%)和局部红斑(10.9%)。总之, 主动接种 Cimavax-EGF 对于那些依赖 EGF 的肿瘤的长期控制是有用的, 而不会增加显著的毒性或降低生活质量。在相关临床研究中, Cimavax-EGF 作为一线治疗后使用的 EGF 耗竭免疫疗法在非小细胞肺癌患者中是安全和有效的[9] [30], 因为没有严重不良事件的报道。

Cimavax-EGF [21]与现有疗法的最佳组合可以进一步有助于将晚期癌症转变为一种可控的慢性疾病, 从而提高患者的生存期[10]及生活质量及尊严。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer (2014) Cancer Incidence in Five Continents Volume X (IARC, 2014).
- [2] Shi, Y., Xing, P., Fan, Y., et al. (2015) Current Small Cell Lung Cancer Treatment in China. *Thoracic Cancer*, **6**, 233-238. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12218>
- [3] 赫捷, 魏文强. 2019 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 145.
- [4] Sardarabadi, P., Kojabad, A.A., Jafari, D. and Liu, C.H. (2021) Liquid Biopsy-Based Biosensors for MRD Detection

- and Treatment Monitoring in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Biosensors (Basel)*, **11**, Article No. 394. <https://doi.org/10.3390/bios11100394>
- [5] Sun, Q., Li, W., Liu, T. and Guo, H. (2022) Individualized Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 916681. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.916681>
- [6] Ryan, J. and Malinga, T. (2021) Interventions for Vaccine Hesitancy. *Current Opinion in Immunology*, **71**, 89-91. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.05.003>
- [7] Wang, Y., Shi, T., Song, X., Liu, B. and Wei, J. (2021) Gene Fusion Neoantigens: Emerging Targets for Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters*, **506**, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.02.023>
- [8] Evans, R., Reid, M., Segal, B., Abrams, S.I. and Lee, K. (2018) Case Study in International Cooperation: Cuba's Molecular Immunology Center and Roswell Park Cancer Institute. *MEDICC Review*, **20**, 35-39. <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N2.8>
- [9] Rodríguez, P.C., Rodríguez, G., González, G. and Lage, A. (2010) Clinical Development and Perspectives of CIMAvax EGF, Cuban Vaccine for Non-Small-Cell Lung Cancer Therapy. *MEDICC Review*, **12**, 17-23. <https://doi.org/10.37757/MR2010.V12.N1.4>
- [10] Cheng, J.Y. and Kananathan, R. (2012) CIMAvax EGF Vaccine for Stage IIIb/IV Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **8**, 1799-1801. <https://doi.org/10.4161/hv.21744>
- [11] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., Akerley, W., Bauman, J.R., Bharat, A., et al. (2021) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 254-266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>
- [12] 张佳颖, 朱磊, 杨宏宽, 等. CIMAvax-EGF 在非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(3): 411-414.
- [13] Sellars, M.C., Wu, C.J. and Fritsch, E.F. (2022) Cancer Vaccines: Building a Bridge over Troubled Waters. *Cell*, **185**, 2770-2788. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.035>
- [14] Saavedra, D., Neninger, E., Rodriguez, C., Viada, C., Mazorra, Z., Lage, A. and Crombet, T. (2018) CIMAvax-EGF: Toward Long-Term Survival of Advanced NSCLC. *Seminars in Oncology*, **45**, 34-40. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.009>
- [15] Castells Martínez, E.M., Del Valle, R., González, E.C., Melchor, A., Pérez, P.L., González, I., Carr, A. and León, K. (2017) An Enzyme Immunoassay for Determining Epidermal Growth Factor (EGF) in Human Serum Samples Using an Ultramicroanalytical System. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, **38**, 190-201. <https://doi.org/10.1080/15321819.2016.1236729>
- [16] Crombet Ramos, T., Rodríguez, P.C., Neninger Vinageras, E., Garcia Verdecia, B. and Lage Davila, A. (2015) CIMAvax EGF (EGF-P64K) Vaccine for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Expert Review of Vaccines*, **14**, 1303-1311. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1079488>
- [17] Popa, X., García, B., Fuentes, K.P., Huerta, V., Alvarez, K., Viada, C.E., et al. (2020) 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*, **9**, Article ID: 1762465. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1762465>
- [18] Rodriguez, P.C., Popa, X., Martínez, O., Mendoza, S., Santiesteban, E., Crespo, T., et al. (2016) A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, **22**, 3782-3790. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0855>
- [19] Saavedra, D. and Crombet, T. (2017) CIMAvax-EGF: A New Therapeutic Vaccine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00269>
- [20] Lorenzo-Luaces, P., Sanchez, L., Saavedra, D., Crombet, T., Van der Elst, W., Alonso, A., Molenberghs, G. and Lage, A. (2020) Identifying Predictive Biomarkers of CIMAvaxEGF Success in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 772. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07284-4>
- [21] Tagliamento, M., Rijavec, E., Barletta, G., Biello, F., Rossi, G., Grossi, F. and Genova, C. (2018) CIMAvax-EGF, a Therapeutic Non-Small Cell Lung Cancer Vaccine. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 829-835. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492539>
- [22] Crombet Ramos, T., Santos Morales, O., Dy, G.K., León Monzón, K. and Lage Dávila, A. (2021) The Position of EGF Deprivation in the Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 639745. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639745>
- [23] Evans, R., Lee, K., Wallace, P.K., Reid, M., Muhitch, J., Dozier, A., et al. (2022) Augmenting Antibody Response to

- EGF-Depleting Immunotherapy: Findings from a Phase I Trial of CIMAvax-EGF in Combination with Nivolumab in Advanced Stage NSCLC. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 958043. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.958043>
- [24] Suárez, G.M., Catalá, M., Peña, Y., Portela, S., Añé-Kourí, A.L., González, A., *et al.* (2022) Thymic Polypeptide Fraction Biomodulina T Decreases Exhausted and Terminally Differentiated EMRA T Cells in Advanced Lung Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 823287. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.823287>
- [25] Herrera, Z.M. and Ramos, T.C. (2014) Pilot Study of a Novel Combination of Two Therapeutic Vaccines in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **63**, 737-747. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1552-9>
- [26] Sanchez, L., Muchene, L., Lorenzo-Luaces, P., Viada, C., Rodriguez, P.C., Alfonso, S., Crombet, T., Neningen, E., Shkedy, Z. and Lage, A. (2018) Differential Effects of Two Therapeutic Cancer Vaccines on Short- and Long-Term Survival Populations among Patients with Advanced Lung Cancer. *Seminars in Oncology*, **45**, 52-57. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.005>
- [27] Flores Vega, Y.I., Páramo González, D.L., Alsina Sarmiento, S.C., AlsinaTul, L.E., Inguanzo Valdés, I.B., Rodríguez Machado, J., *et al.* (2023) Survival of NSCLC Patients Treated with Cimavax-EGF as Switch Maintenance in the Real-World Scenario. *Journal of Cancer*, **14**, 874-879. <https://doi.org/10.7150/jca.67189>
- [28] Mancebo, A., Casacó, A., González, B., Ledón, N., Sorlozabal, J., León, A., *et al.* (2012) Repeated Dose Intramuscular Injection of the CIMAvax-EGF Vaccine in Sprague Dawley Rats Induces Local and Systemic Toxicity. *Vaccine*, **30**, 3329-3338. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.092>
- [29] Fernández Lorente, A., Acosta Brooks, S., NeningenVinageras, E., Barroso Alvarez Mdel, C., Wilkinson Brito, B., Troche Concepción, M., *et al.* (2013) Effect of Blockade of the EGF System on Wound Healing in Patients Vaccinated with CIMAvax® EGF. *World Journal of Surgical Oncology*, **11**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-275>
- [30] Rodríguez, P.C., Neningen, E., García, B., Popa, X., Viada, C., Luaces, P., *et al.* (2011) Safety, Immunogenicity and Preliminary Efficacy of Multiple-Site Vaccination with an Epidermal Growth Factor (EGF) Based Cancer Vaccine in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*, **9**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/1476-8518-9-7>