

Análisis exploratorio de seguridad e inmunogenicidad de vacuna HER-1/VSSP en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata metastásico

Safety and immunogenicity exploratory analysis of the HER-1/VSSP vaccine in asymptomatic patients with metastatic prostate cancer

Iraida Caballero Aguirrechu^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1044-6052>

Belinda Sánchez² <https://orcid.org/0000-0003-4675-4740>

Lisania Reyes Espinosa² <https://orcid.org/0000-0002-8894-342X>

Amparo Macías Abraham² <https://orcid.org/0000-0003-4651-0076>

Lisset Chao García² <https://orcid.org/0000-0002-8839-0490>

Ivette Orosa Vázquez² <https://orcid.org/0000-0003-3818-3271>

Tania Crombet Ramos² <https://orcid.org/0000-0002-2550-7292>

Irlis Sánchez Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0002-7082-4422>

Daniel Carballo Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-0985-9335>

Daines Mariño de la Puente¹ <https://orcid.org/0000-0002-6745-3798>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA), Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: iraida.caballero@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En el escenario de resistencia hormonal del cáncer de próstata, los pacientes con buen estado general o asintomáticos pueden beneficiarse de la inmunoterapia activa en el tiempo a la progresión.

Objetivo: Evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efecto clínico del preparado vacunal anti-receptor 1 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER-1).

Métodos: Se elaboró un reporte preliminar del ensayo clínico Fase I, aleatorizado a dos grupos de dosis: 400 y 800 µg de vacuna subcutánea de dominio extracelular (DEC- HER-1); las cinco primeras dosis cada 14 días (inducción) y luego cada 28 días, hasta un año de mantenimiento. Se compararon las variables de 10 pacientes asintomáticos con cáncer de próstata metastásico inmunizados ($p < 0,05$). Se realizó análisis y clasificación de los eventos adversos. Se identificaron los títulos de anticuerpos IgG anti-HER-1 en sueros inmunes que reconocen a la línea tumoral A431 y la determinación de las células supresoras derivadas de mieloides.

Resultados: La media de edad fue 74 años (62-79), predominó el color blanco de piel y Gleason 7. Se registró un total de 49 eventos adversos (13,6 % relacionados), y los de intensidad severa y muy severa con peligro para la vida (31,8 %), ninguno con relación de causalidad. Se observó progresión clínica y bioquímica en el 50 % de los pacientes al año de seguimiento. En 2/10 pacientes al día 112 se detectaron títulos de anticuerpos anti-HER-1 de 1/600. Se consideró no reconocimiento de sueros inmunes a la línea tumoral A431. No se alcanzó la mediana de supervivencia.

Conclusiones: La administración de la vacuna fue segura, aunque no se evidenció la inmunogenicidad esperada. No se observó beneficio en la respuesta clínica y/o bioquímica. No existen diferencias significativas entre grupos de dosis.

Palabras clave: cáncer de próstata; factor de crecimiento epidérmico; vacuna de cáncer; toxicidad.

ABSTRACT

Introduction: In the context of hormonal resistance in prostate cancer, patients in a good general state or asymptomatic may benefit from active immunotherapy in the time to progression.

Objective: Evaluate the safety, immunogenicity and clinical effect of the human epidermal growth factor receptor 1 (HER-1) vaccine preparation.

Methods: A preliminary report was developed for the Phase I clinical trial, randomized to two dose groups: 400 and 800 µg of extracellular domain subcutaneous vaccine (ECD- HER-1), the first five doses every 14 days (induction) and then every 28 days until one year of maintenance. A comparison was made of

the variables for ten immunized asymptomatic patients with metastatic prostate cancer ($p < 0.05$). Adverse events were analyzed and classified. Identification was carried out of anti-HER-1 IgG antibody titers in immune serums that recognize tumor cell line A431, determining myeloid-derived suppressor cells.

Results: Mean age was 74 years (62-79), with a predominance of white skin color and Gleason score 7. A total 49 adverse events were recorded (13.6% related). Of these, 31.8% were severe or very severe and life-threatening, and none showed a causal relationship. Clinical and biochemical progression was observed in 50% of the patients after one year's follow-up. On day 112 anti-HER-1 antibody titers of 1/600 were detected in 2/10 patients. Non-recognition of immune serums to tumor cell line A431 was considered. Mean survival was not achieved.

Conclusions: Administration of the vaccine was safe, but the expected immunogenicity was not obtained. Benefit was not observed in the clinical and/or biochemical response. No significant differences were found between the dose groups.

Key words: prostate cancer; epidermal growth factor; cancer vaccine; toxicity.

Recibido: 24/08/2021

Aprobado: 17/09/2021

Introducción

El cáncer de próstata representa la primera causa de incidencia por cáncer en el hombre mayor de 65 años de edad y la segunda en mortalidad relacionada al cáncer en el hombre, precedida por el de pulmón.^(1,2)

En Cuba, 4582 nuevos casos se diagnosticaron en 2016 y se reporta una tasa de muerte de 56,2 por 100 000 habitantes, lamentablemente, la enfermedad progresa a la resistencia hormonal, en unos pacientes más temprano que en otros. El tratamiento del cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración ha sido objeto de estudio en múltiples ensayos clínicos en los últimos 15 años, varios fármacos han sido aprobados para su uso por agencias regulatorias internacionales

como la agencia americana regulatoria de fármacos y alimentos y la agencia europea de medicamentos (FDA y EMA, por sus siglas en inglés, respectivamente), no obstante, la decisión terapéutica oportuna es una limitación importante ante un arsenal terapéutico con similares resultados de supervivencia.^(2,3)

La Asociación Americana de Urología (AUA), desde 2014, reordena estos pacientes con resistencia al bloqueo hormonal, en seis subgrupos con similares características clínicas y con antecedentes terapéuticos. Solo los dos primeros, relativo a un reducido número de pacientes, con enfermedad asintomática o mínimamente sintomática, metastásica o no, muestran un real beneficio en la supervivencia libre de progresión clínica y bioquímica con la inmunoterapia activa.⁽⁴⁾

La inmunoterapia activa específica emerge vigorosamente desde finales de la década de 1990. Más de 50 vacunas se evalúan actualmente en ensayos clínicos con diferentes diseños: células, vectores o proteínas/péptidos. Las vacunas terapéuticas utilizadas contra el cáncer dependen de la calidad del antígeno empleado y del adyuvante para la activación de la respuesta inmune, inducen una eficiente activación de las células presentadoras, y de los linfocitos CD4+ y CD8+ para ejercer sus funciones.^(3,4,5)

En el cáncer de próstata, las células tumorales expresan diferentes antígenos epiteliales relacionados con el tumor que pueden constituir blancos terapéuticos, en los pacientes con enfermedad metastásica en progresión, la respuesta inmune de antígenos relacionados puede ser considerada específica del tumor.⁽⁶⁾

El sistema inmune se involucra en los mecanismos de resistencia y progresión tumoral, se reconoce que la terapia supresora de andrógeno estimula la infiltración de células T en los tumores prostáticos, produce agrandamiento del timo, aumento de células T, y abolición de la tolerancia inmunológica de la próstata.^(4,5,6)

Se dispone hoy de diversos agentes terapéuticos pasivos dirigidos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (R-EGF, por sus siglas en inglés), entre ellos algunos anticuerpos (Acs) monoclonales que han sido registrados para el tratamiento de tumores epiteliales. La inmunoterapia activa específica en cambio permitirá activar al sistema inmune con bajas dosis de antígeno (Ag) y

dirigir el ataque a los tumores por distintos componentes del sistema, humoral y/o celular, de manera específica, con respuestas duraderas y mantenidas, pero con el reto de romper la tolerancia a los antígenos asociados a tumores (TAA, por sus siglas en inglés), de ahí el uso de potentes adyuvantes inmunogénicos.⁽⁵⁾

En el año 2011 se aprueba por la FDA la primera vacuna terapéutica en cáncer, el Sipuleucel-T, un bio-preparado autólogo de células dendríticas que reporta un discreto beneficio en prolongación de respuesta objetiva y abre un camino de esperanza a la inmuno vigilancia en cáncer de próstata en progresión.^(7,8)

Con estos antecedentes y prometedores resultados preclínicos, en 2017 se publican los primeros resultados de un preparado vacunal del Centro de Inmunología Molecular (CIM) basada en el dominio extracelular del R-EGF (DEC-HER-1), adyuvada con un proteoliposoma de muy pequeño tamaño (VSSP) y Montanide ISA-51 VG, empleado en 22 pacientes asintomáticos con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración. Se obtuvieron respuestas inmunológicas favorables y se define mayor titulación de anticuerpos (Acs) en aquellos tratados con dosis superiores a 400 µg.⁽⁹⁾

En el estudio se presentan los resultados preliminares del Ensayo Clínico Fase I en tumores epiteliales metastásicos, específicamente de pacientes incluidos en el grupo con cáncer de próstata metastásico. Su objetivo fue evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efecto clínico del preparado vacunal anti-receptor 1 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER-1).

Métodos

Desde marzo de 2018 a diciembre de 2019, se reclutaron 12 pacientes y se realizó un análisis de los 10 inmunizados del grupo de cáncer de próstata del Ensayo Clínico fase I, abierto, multicéntrico, aleatorizado, no controlado: Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna HER-1/VSSP en pacientes con diagnóstico histológico confirmado de tumores epiteliales metastásicos de colon, cabeza y cuello y próstata resistente a la castración hormonal (CPRCH), con código en Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC00000258). Se

excluyeron del análisis dos pacientes por no disponibilidad del producto en el tiempo programado.

Se utilizaron dos niveles de dosis: 400 y 800 µg de vacuna DECHER-1 adyuvante de proteo liposoma de muy pequeño tamaño de membrana (VSSP, por sus siglas en ingles). La aleatorización para la asignación de pacientes a los dos niveles de dosis se comunicó con las iniciales del paciente al personal de Asuntos Regulatorios del Centro de Inmunología Molecular (CIM). Previa asignación de código de registro todas las variables se registraron en cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe).

Se realizó una modificación del preparado vacunal previamente evaluado, sin montanide y por vía subcutánea, previos resultados preclínicos.^(9,10) La vacuna terapéutica DEC HER-1/VSSP se administró por vía subcutánea; las cinco primeras dosis, cada 14 días en los dos primeros meses (etapa de inducción), y luego, cada 28 días hasta completar un año (etapa de mantenimiento). Los pacientes tuvieron seguimiento clínico y de laboratorio cada 28 días a partir de la primera inmunización hasta la evaluación final que se realizó cuatro semanas después de terminado el tratamiento. Se realizó seguimiento por imagenología en los meses 3, 6, 9 y en la evaluación final a partir de la fecha de inclusión en el estudio.

Análisis inmunológico

Para monitorear la cinética y magnitud de la respuesta humoral se realizaron extracciones de sangre y se procesaron para la obtención del suero los días 0, 56, 84, 112, 168, 196, 252 y 336 del tratamiento, en dependencia del tiempo de permanencia de cada paciente en el ensayo.

Se consideró inmunogenicidad en aquellos pacientes con títulos de anticuerpos IgG anti-DEC-HER-1 en suero con al menos, el doble del valor con respecto al tiempo 0, y en los sueros inmunes que reconozcan a la línea tumoral A431 (que sobre expresa HER-1). Se evaluó si los anticuerpos inducidos en los pacientes tras la inmunización con la vacuna DEC HER-1/VSSP eran capaces de reconocer al receptor HER-1 de talla completa, localizado en la membrana de células tumorales A431, derivada de carcinoma de vulva, que sobre expresa este receptor.⁽¹¹⁾ Los títulos de Acs se determinaron por técnica de inmunoadsorción

ligado a enzimas (ELISA), con diluciones seriadas de sueros de los pacientes vacunados.

La evaluación de seguridad se realizó según el registro de todos los EA en los CRDe de cada paciente, y su clasificación según causalidad y grado por los criterios comunes de terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica (CTCEA/INC, por sus siglas en inglés, v 4.03).⁽¹²⁾

Análisis estadístico

Se confeccionó una base de datos en Excel y en programa estadígrafo SPSS (versión 22.0) con registro y análisis de todas las variables recogidas. Se calcularon las proporciones para cada una de las variables. Se compararon mediante las pruebas X^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher, según la distribución de los datos. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %. En el análisis de seguridad se incluyeron los sujetos que recibieron al menos una dosis del preparado vacunal y se determinó la frecuencia de pacientes que presentaron eventos adversos. Se hicieron tablas de contingencia de dos entradas relacionando el tipo de reacción con la intensidad del evento, relación de causalidad, duración del evento, la acción respecto al evento y tratamiento empleado.

Aspectos éticos

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos, con el monitoreo del Centro Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC) y aprobación del Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED). La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes en el estudio.

Resultados

Se evaluaron 10 pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico y resistentes a la castración, aleatorizados para recibir dosis de 400 u 800 µg de DEC HER-1/VSSP. La media de edad de los 10 pacientes inmunizados fue 74 años, con predominio de pacientes con color blanco en la piel, Gleason 7 y ECOG 0 (Tabla).

Tabla- Características basales de pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración con vacuna HER-1/VSSP

HER-1/VSSP (n = 10)		N (%)	x ²
Edad Media (min-máx)		74 (67-82)	
Color de la piel	Blanca	7 (70)	0,05
	Negra	2 (20)	
	Mestiza	1 (10)	
Gleason	≤ 6	3 (30)	0,01
	7	5 (50)	
	8-10	2 (20)	
ECOG	0	7 (70)	0,01
	1	3 (30)	

Se observó una distribución uniforme de los pacientes según la estrategia de tratamiento empleada al diagnóstico, seis con orquiectomía bilateral y cuatro con la combinación de análogos de la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) más antiandrógenos (goserelina 10.8 mg/trimestral más bicalutamida 50 mg/día). Ningún paciente incluido tenía realizada prostatectomía radical. La totalidad de los pacientes al diagnóstico eran oligometastásicos (menos de 3 sitios) o no metastásicos. La media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la resistencia a la castración fue de 5,2 años.

En el análisis de los valores de laboratorio clínico, en las extracciones seriadas desde la inclusión (basal) y consecutivas bimensuales, se observó un incremento de variables predictivas pronósticas, además del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), que se modificaron en el tiempo, llegando a tener

valores milenarios en algunos pacientes, la fosfatasa ácida alcalina (FAL) y la lactato deshidrogenasa (LDH) se incrementaron exponencialmente con los valores de PSA y la progresión radiológica. En los últimos pacientes incluidos se observó un aumento significativo de los valores séricos de la FAL a partir del 6to mes de inclusión, relacionado con la progresión de la enfermedad en los últimos tres meses (Fig. 1).

En la evaluación clínica y de laboratorio, a los 6 y 9 meses de la inclusión, 5 pacientes se encontraban en progresión, con cifras elevadas de FAL, LDH y PSA desde el sexto mes, uno fallece a los 9 meses de la primera inmunización, y tres tuvieron criterio de parada al año para comenzar quimioterapia sistémica (docetaxel más prednisona) debido a síntomas relacionados a la progresión ósea o visceral de la enfermedad.

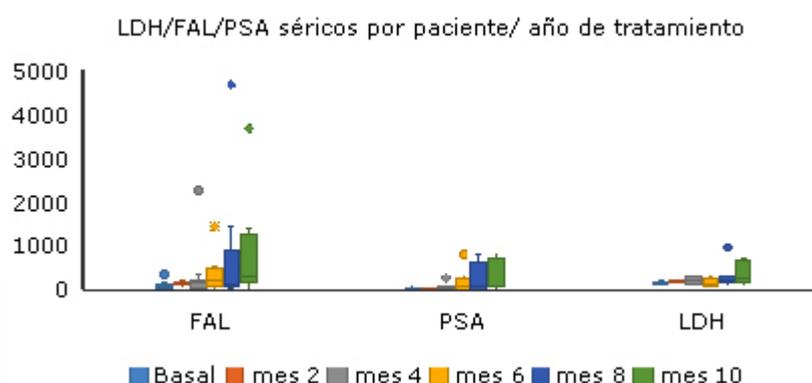


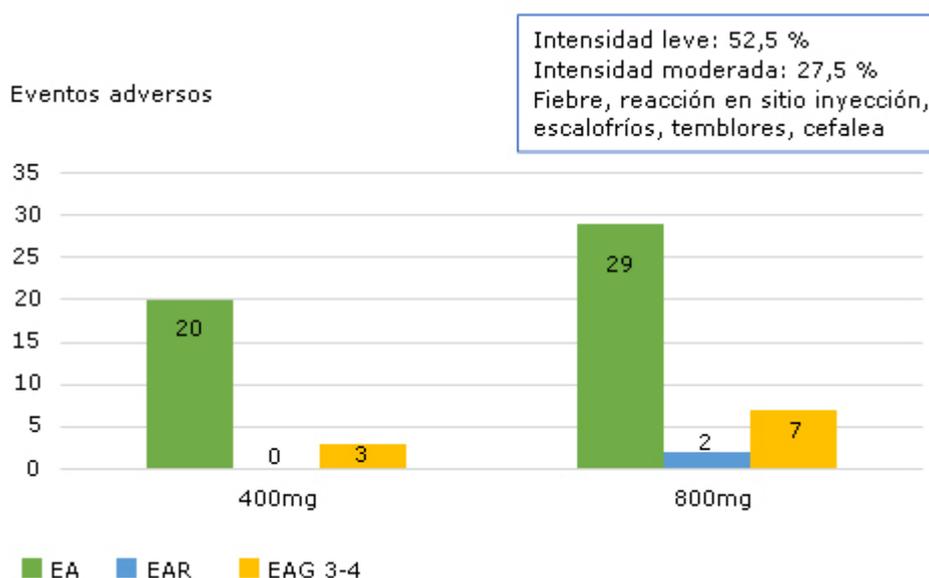
Fig. 1- Diagrama de dispersión por incremento de los valores séricos de FAL, LDH y PSA por meses.

Análisis de seguridad

En el análisis de seguridad se consideraron los pacientes incluidos en el estudio que hasta el momento del análisis recibieron al menos una dosis de DEC HER-1/VSSP (n = 10). Además, se tuvieron en cuenta todos los Eventos Adversos (EA) que presentaron los pacientes luego de iniciado el tratamiento, independiente de la relación causal. De la población evaluada (10 pacientes), en 8 (86,3 %) se reportó algún EA. Se registró un total de 49 eventos adversos de tipos diferentes.

Se clasificaron como EA relacionados con el tratamiento, el 13,6 % de los mismos. Los EA con intensidad severa y muy severa con peligro para la vida se reportaron en el 31,8 % de los pacientes, ninguno con relación de causalidad con el producto en investigación. Durante el período que se analiza no ocurrieron interrupciones del tratamiento por EA (Fig. 2).

Se observó un mayor número de eventos adversos (29), y los clasificados como grado 3 y 4 en el grupo de 800 µg de la vacuna, todos relacionados con progresión de la enfermedad. Los eventos relacionados que se presentaron con mayor frecuencia fueron: escalofríos, temblores, reacción en el sitio de inyección, y cefalea.



EA: evento adverso; EAR: evento adverso relacionado; EAG 3-4: evento adverso grado 3 y 4.

Fig. 2- Distribución de toxicidad por paciente y EA.

No se presentaron eventos adversos serios relacionados en ninguno de los grupos de dosis de tratamiento. Del total de EA reportados, predominaron los de intensidad leve (52,5 %) y moderada (27,5 %). Todos los EA atribuibles al uso de DECHER-1/VSSP resultaron leves o moderados.

Análisis de inmunogenicidad

La mayoría de los pacientes vacunados (70 %) desarrollaron una respuesta de anticuerpos IgG específicas para DEC-HER-1, al menos con títulos 1:100. Esta

respuesta no estuvo relacionada con la dosis recibida del inmunógeno en el preparado vacunal, pues 3 de los 7 pacientes que desarrollaron respuesta fueron inmunizados con 400 µg del DEC-HER-1, mientras que los otros 4 pacientes se vacunaron con 800 µg del inmunógeno (Fig. 3).

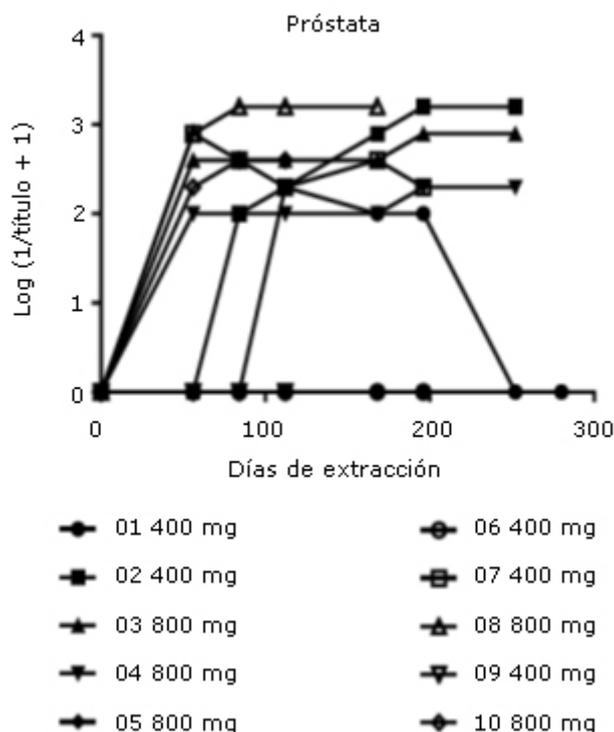


Fig. 3- Cinética de Acs IgG inducidos por la vacuna Her-1/VSSP. Cada línea representa para cada paciente la media geométrica del logaritmo inverso del título de anticuerpos de isotipo de IgG específicos para DEC-HER-1.

Si bien la vacunación indujo una respuesta humoral en la mayoría de los pacientes de esta localización, el mayor título de anticuerpos alcanzado fue 1:1600, restringido solamente a dos de los pacientes respondedores. No se da cumplimiento a los criterios de inmunogenicidad planteados, y se consideró no reconocimiento de sueros inmunes a la línea tumoral A431 (que sobre expresa HER-1). En la evaluación de respuesta del reconocimiento de células tumorales A431, se compararon los sueros pre-inmunes (día 0) e inmunes (día 168), de los pacientes con títulos de anticuerpos más altos (n = 4). Como se observa en la figura 4, para todas las muestras examinadas, no se produjo un reconocimiento específico de los sueros inmunes por las células tumorales. Cuatro de los sueros

evaluados en la citometría se corresponden con pacientes que recibieron 400 µg del inmunógeno (DEC-HER-1) y los dos restantes fueron vacunados con 800 µg. Ninguno de los sueros examinados reconoció de manera específica las células A431.

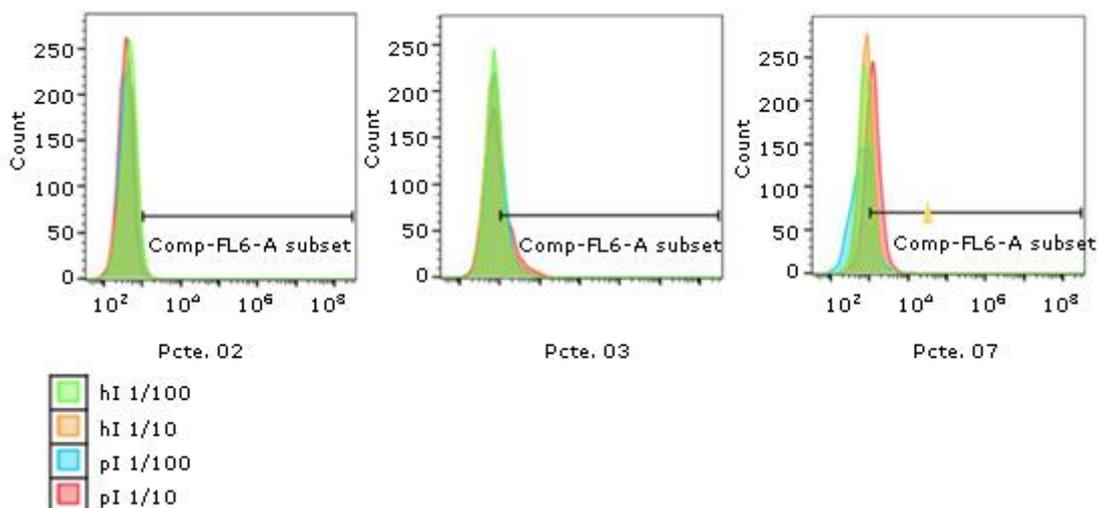


Fig. 4- Evaluación del reconocimiento de línea tumoral humana A431 por los anticuerpos presentes en el suero inmune inducidos por la Vac-Her1. Solapamiento de los histogramas correspondientes a las células incubadas con los sueros pre-inmunes (pI) el día 0, e hiper-inmunes (hI) el día 196 (diluciones de 1:10 y 1:100).

Se identificaron las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), principalmente jóvenes (e-MDSC), en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), MDSC polimorfonucleares (PMN-MDSC) y MDSC monocíticas (M-MDSC) en siete de los 10 pacientes tratados. En tres de siete muestras de pacientes disminuyeron las e-MDSC en PBMC entre los días 0 y 56, en tres de ellos disminuyeron justo después de la inducción y solo en un paciente aumentaron los títulos al día 56. Las PMN-MDSC disminuyeron en tres pacientes entre los días 0 y 56 y los cuatro restantes desde la inducción, mientras que las M-MDSC en PBMC disminuyen en casi todas las muestras entre el día 0 y 56 y solo en un paciente aumenta progresivamente desde la inducción que coincide con el mismo que incrementa e-MDSC en PBMC. De los pacientes que tenían las MDSC por encima del valor de corte al día 0, en el 75 % de los casos la frecuencia disminuyó al día 56 (Fig. 5).

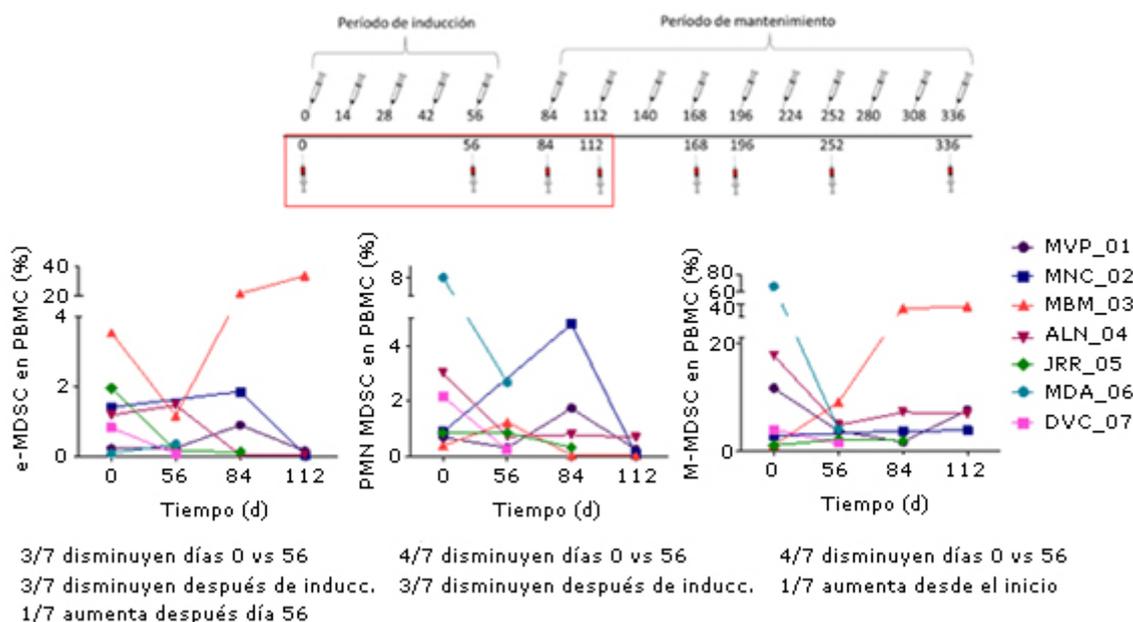


Fig. 5- Efecto de DEC HER-1/VSSP post-inoculación sobre las MDSC en los 7 primeros sueros de pacientes evaluados (día 112).

Finalmente, en la respuesta al tratamiento, por intención de tratar (ITT) no se observó diferencias entre ambos grupos de dosis, ni se alcanzó la mediana de supervivencia. Solo un paciente interrumpió antes del año, por progresión de la enfermedad en el grupo de 800 μ g (Fig. 6).

En la evaluación a los 12 meses del comienzo de la inmunización, se encontraban cinco pacientes en progresión clínica y bioquímica, tres de ellos en quimioterapia y un fallecido a los 9 meses. El resto de los pacientes se encontraban con enfermedad estable (EE). La tasa de supervivencia global se estima a los 12 meses, en 90,9 % para ambos grupos de dosis, aunque es discretamente menor en la dosis de 800 μ g (83,3 %).

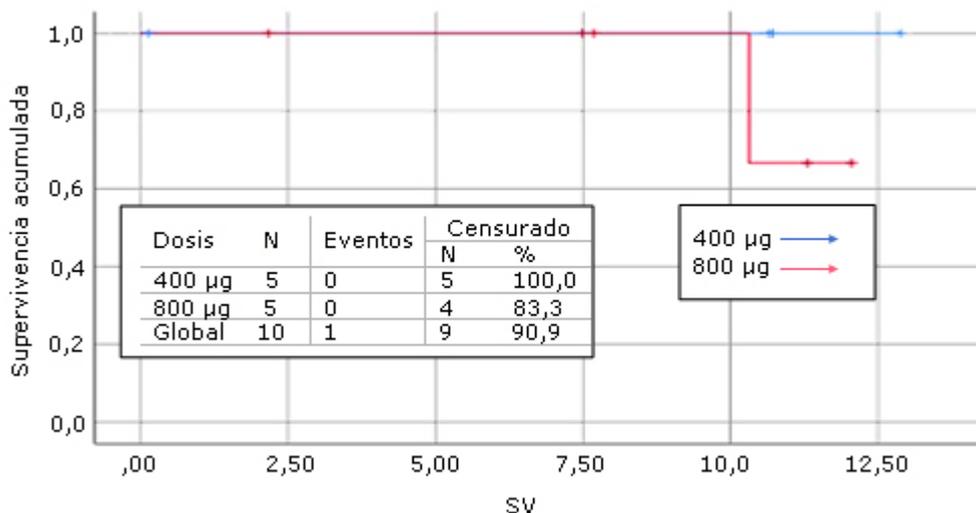


Fig. 6- Supervivencia por intención de tratar (ITT, 400 y 800 µg) $p = 0,317$.

Discusión

Todos los pacientes incluidos en el análisis tuvieron diagnóstico de cáncer de próstata ($n = 10$), y estaban asintomáticos o mínimamente sintomático según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) y el cuestionario breve de dolor (BPI-SF, por sus siglas en inglés).⁽¹³⁾ Independientemente del valor de PSA y mantenimiento de una nueva maniobra hormonal por resistencia a la castración demostrada con un mínimo de dos valores de PSA sérico en al menos dos semanas de diferencia y un valor de testosterona en sangre por debajo de 1,72 nmol/L a pesar del tratamiento recibido con análogos de LH/anti andrógeno u orquiectomía bilateral se aleatorizaron por grupo de dosis, son resultados preliminares y modestos por el número de pacientes.^(12,13)

La muestra quedó representada por hombres con edad media de 72 años que corresponde con la edad pico de reporte de la enfermedad en Cuba y el resto del mundo y sin predominio de piel negra y mestiza como es de esperar en la región del caribe. Las características clínicas basales de los pacientes se corresponden con las frecuencias descritas de las variables demográficas asociadas a la aparición de la enfermedad.^(2,13)

En cuanto a las combinaciones terapéuticas al diagnóstico, hay una distribución uniforme entre quirúrgica y farmacológica con análogos de LH, y ningún caso con prostatectomía radical, lo cuales otra debilidad de los estudios sobre métodos terapéuticos en enfermedad localizada en los centros especializados en el país en años anteriores.⁽¹³⁾

En el presente estudio se reportaron 49 eventos adversos de tipos diferentes y solo 13,6 % se clasificaron EA relacionados con el tratamiento, no se observó diferencia significativa entre grupos de dosis. Los EA con intensidad severa y muy severa con peligro para la vida se reportaron en el 31,8 % de los pacientes, ninguno con relación de causalidad con el producto en investigación. Similares resultados se describen en el estudio de DEC HER-1/VSSP/Montanide ISA-51, donde se registraron 148 eventos adversos en total en un número mayor de pacientes (n = 22) y grupos de dosis, sin incremento de la toxicidad dosis-relacionada.⁽⁹⁾

En ambos estudios de vacuna Her-1, con o sin Montanide ISA-51, no ocurrieron interrupciones de tratamiento por EA severos relacionados con el tratamiento, por lo que se cumple la hipótesis de seguridad en ambos ensayos. De manera general los EA reportados con mayor frecuencia fueron: dolor óseo, anemia, aumento de la fosfatasa alcalina y astenia, todos relacionados con la fisiopatología de la progresión de la enfermedad, similar a lo precedido en los estudios preclínicos. Similares eventos se han observado en pacientes con enfermedad de próstata en progresión con anticuerpo anti receptor de EGF (Nimotuzumab).^(10,12,14)

Este escenario de resistencia hormonal, sin síntomas asociados, es el ideal en la introducción de la inmunoterapia en cáncer de próstata en progresión, con el inicio de signos clínicos y/o bioquímicos de progresión de la enfermedad y un sistema inmune robusto, con buen estado general y sin uso previo de quimioterapia.^(5,7) En este tipo de pacientes se aprueba la primera vacuna terapéutica en cáncer en el 2010, Sipuleucel-T, que corresponde a una vacuna autóloga, preparada a partir de monocitos de sangre de los pacientes, que se incuban con una proteína de fusión formada por fosfatasa ácida prostática que actúa como antígeno, y factor estimulante de granulocitos/macrófagos (GM-CSF)

cuya función es favorecer la transformación de monocitos a células dendríticas maduras, y obtiene discreto beneficio en supervivencia libre de progresión (25,9 vs 21,4 meses) frente a placebo.^(7,13,14)

Otras vacunas terapéuticas han sido evaluadas, como la de células tumorales contra PSA (OnyVax-P o GVAX), que no obtiene una respuesta inmunogénica relevante. De igual forma, una vacuna de vector viral como PROSTVAC-V, con varios ensayos clínicos en las dos últimas décadas, y reporta un beneficio en SG de 8,5 meses *versus* placebo, con pobre respuesta inmunológica.⁽¹⁵⁾

En cuanto a eficacia, la magnitud de la respuesta humoral específica obtenida tras la vacunación con DEC-HER-1/VSSP, en los pacientes con cáncer de próstata fue menor a la obtenida con el preparado adyuvado con Montanide ISA-51 VG, donde la media de títulos obtenidos para las distintas dosis estudiadas fue de 1:14 500. En 22 pacientes tratados con HER-1/VSSP/Montanide ISA-51VG se evidencia la inducción de respuesta de anticuerpos IgG fundamentalmente en dosis de 400, 600 y 800 µg en células T específicas CD8⁺ con secreción de IFNγ y títulos de anticuerpos IgG capaces de reconocer líneas celulares tumorales que expresan HER-1.^(9,15)

Teniendo en cuenta los efectos adversos asociados con el empleo de Montanide ISA-51, como la aparición de eritemas y dolor local en el sitio de inyección, se comparó la inmunogenicidad de la vacuna HER-1 en distintos sistemas adyuvantes: emulsificado (VSSP/Montanide ISA-51) y no emulsificado (VSSP). Estos estudios demostraron que la vacunación con 200 µg del DEC-HER-1 adyuvados solo con VSSP es similar a la vacuna con Montanide ISA-51.

Los anticuerpos generados con la vacuna no emulsificada son capaces de reconocer una amplia diversidad de líneas celulares derivadas de tumores, bloquear la activación del HER-1 y arrestar el ciclo celular en la fase G0/G1. Contrario a lo obtenido en el escenario preclínico descrito anteriormente, estos resultados en clínica sugieren que suprimir el Montanide ISA-51 de la formulación vacunal está asociado con generación de una respuesta humoral de menor magnitud, respecto a la formulación emulsificada equivalente.^(16,17) Esta respuesta pudo evidenciarse por los bajos títulos alcanzados en general.

Como objetivo secundario se planteó la hipótesis de si el VSSP como adyuvante podría inducir, una disminución de la frecuencia de MDSC en los pacientes, por lo que se les

realizó determinación de las mismas desde la primera evaluación a la inclusión. De ahí que, además de la cuantificación de títulos de Acs, se realizó determinaciones en el compartimento de MDSC en sueros de las extracciones consecutivas durante el año de seguimiento.

Estas investigaciones forman parte del conocido microambiente tumoral que hoy se relaciona a los mecanismos de la progresión de la enfermedad.⁽¹⁸⁾ Se observó una disminución de las e-MDSC presentes en PBMC y solo en un paciente aumenta progresivamente desde el día cero, igual que las e-MDSC en PBMC. La respuesta clínica de este paciente es a la progresión y muerte antes del periodo de mantenimiento del año (9 meses).

Las células supresoras derivadas de mieloides, los mastocitos, los eosinófilos y los basófilos actúan solos o en conjunto en los mecanismos de resistencia de las células tumorales a través de la interacción celular y/o liberación de factores que favorecen la supervivencia, proliferación y migración de las células tumorales, el escape inmunológico y la resistencia a fármacos.⁽¹⁸⁾

El estudio anterior con vacuna HER-1/VSSP emulsificada (2017), por lo anteriormente expuesto, justifica continuar la utilización en vigilancia, de las dosis de 400 y 800 µg en estudios posteriores, pero administrando una formulación vacunal más segura y tolerable sin utilizar el adyuvante Montanide ISA-51. En el presente estudio, con la modificación propuesta, los títulos de Acs DER-HER-1 esperados no se cuantificaron igual en el suero de la extracción del día 112, independientemente de la dosis empleada. No se evidenciaron diferencias significativas en la cuantificación de títulos de Acs entre ambos grupos de dosis, contrario a lo observado con la vacuna emulsificada con dosis inicial de 100 µg.⁽⁹⁾

En resumen, los resultados mostrados anteriormente sugieren que el empleo de la formulación vacunal no emulsificada (DEC-HER-1/VSSP) en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata avanzado resistente a la castración hormonal, genera una respuesta humoral de menor magnitud en comparación a la obtenida al emplear el mismo inmunógeno (DEC-HER-1) y VSSP/Montanide ISA51 VG como sistema de adyuvancia. La administración fue segura y no se observó beneficio en la respuesta clínica y/o bioquímica. El tiempo a la progresión y muerte relacionada con el cáncer, no es evaluable en estos resultados preliminares.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C. DM. GLOBOCAN 2018 v 2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [acceso 08/07/20201]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP. 2020 [acceso 08/07/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2021/05/anuario-2020-esp-e.pdf>.
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
4. 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. 2020 [acceso 08/07/2021] Disponible en: <https://www.auanet.org/education/clinical-guidance/translated-guidelines>
5. Mendoza-Luna A. Inmunoterapia para el cáncer de Próstata. ¿Cuál es la última frontera? Rev Urol Colomb. 2007 [acceso 28/07/2021];XVI(3):75-87. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120470010>
6. Calcinotto A, Spataro C, Zagato E, Di Mitri D, Gil V, Crespo M, et al. IL-23 secreted by myeloid cells drives castration-resistant prostate cancer. Nature. 2018;559(7714):363-9. DOI:10.1038/s41586-018-0266-0.
7. Lin T, Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363(5):411-22. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1001294
8. Fan AC, Leppert JT. Postmarketing analysis of sipuleucel-t. the importance of real-world data. JAMA Network Open. 2019;2(8):e199233. DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.9233
9. 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: doi:10.3389/fphar.2017.00263

10. Mancebo A, Bergado G, Acosta E, León A, Blanco D, Fuentes D, et al. Immunotoxicological evaluation of HER-1 cancer vaccine in non-human primates: a 6-month subcutaneous study. *Immunopharmacol Immunotox.* 2021;43(3):283-90. DOI: doi:10.1080/08923973.2021.1900232

11. Zhang F, Wang S, Yin L. Quantification of epidermal growth factor receptor expression level and binding kinetics on cell surfaces by surface plasmon resonance imaging. *Anal Chem.* 2015;87(19):9960-5. DOI: doi:10.1021/acs.analchem.5b02572

12. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017 [acceso 15/07/2021]. Disponible en:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

13. Caballero I, Sánchez I. Diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. *Rev Cubana Oncología.* 2020 [acceso 15/07/2021];18(3):e-55. Disponible en:

<http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/download/55/45>

14. 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 [acceso 15/07/2021];21(1):e_21. Disponible en:

<http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/21>

15. Gulley J, Borre M, Vogelzang N, Ng S, Agarwal N. Phase III trial of prosvac in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-61. DOI:10.1200/JCO.18.02031.

16. Sánchez B, Aguiar Y, Hernández D, Garrido G, Pérez R, Fernández L, et al. HER1 Vaccine: An autologous EGFR vaccine candidate to treat epithelial tumors. *Biotechnol Appl.* 2009 [acceso 15/07/2021];26(4):342-4. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522009000400008&lng=es

17. González G, Crombet T, Torres F, Catala M, Alfonso L, Osorio M, et al. Epidermal growth factor-based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *Ann Oncol.* 2003;14:461-6. DOI: [doi:10.1093/annonc/mdg102](https://doi.org/10.1093/annonc/mdg102)
18. Domagala M, Laplagne C, Leveque E, Laurent C, Fournié J, Espinosa E, et al. Cancer cells resistance shaping by tumor infiltrating myeloid cells. *Cancers.* 2021;13:165. DOI: [doi:10.3390/cancers13020165](https://doi.org/10.3390/cancers13020165)

Conflicto de intereses

Las Dras. Belinda Sánchez, Lisania Reyes Espinosa, Amparo Macías Abraham, Lisset Chao García, Ivette Orosa Vázquez y Tania Crombet Ramos trabajan en el Centro de Inmunología Molecular. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Iraida Caballero: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Belinda Sánchez: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Tania Crombet: Análisis formal, metodología, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Lisania Reyes: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Lisset Chao: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Ivette Orosa: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Amparo Macías: Análisis formal, metodología, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Irlis Sánchez: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Daniel Carballo: Curación de datos, investigación, redacción, revisión y edición.

Daines Mariño: Análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.