



**SEASON ONE**  
**18 Marzo 2021**

## **Studio di fase 2 a singolo braccio, in aperto, su immunoterapia attiva adiuvante per valutarne efficacia e tollerabilità in cani con osteosarcoma appendicolare sottoposti ad amputazione e chemioterapia**

**Dina Guerra**<sup>1</sup>, Silvia Sabattini<sup>1</sup>, Eugenio Faroni, Andrea Balboni, Luciano Pisoni, Laura Marconato

<sup>1</sup> DIMEVET – Servizio Clinico dei Piccoli Animali

<sup>2</sup> DIMEVET – Servizio di Anatomia Patologica

<sup>3</sup> DIMEVET – Servizio di Patologia Clinica

<sup>4</sup> DIMEVET – Servizio di Clinica Chirurgica Veterinaria

**Background** - L'osteosarcoma (OSA) è un tumore mesenchimale che origina dall'osso e rappresenta il 5-7 % di tutte le neoplasie maligne del cane. Ha un elevato potenziale metastatico ed è biologicamente aggressivo. Il trattamento d'elezione prevede un approccio multimodale [1-2]. La chirurgia è necessaria per il controllo locale e la chemioterapia adiuvante dose-intensa rallenta o previene l'insorgenza di metastasi [3-4]. La prognosi è infausta: il 50% dei cani sopravvive mediamente 1 anno [5]. Visto lo scarso successo delle terapie convenzionali e l'immunogenicità dell'OSA, l'immunoterapia rappresenta una strategia emergente per il trattamento di questo tumore.

**Scopo del lavoro** - Il trial clinico a singolo braccio in corso ha l'obiettivo di valutare tempo a progressione (TTP), sopravvivenza (ST), sicurezza del vaccino e risposta immunologica in cani con OSA non metastatico sottoposti ad amputazione, chemioterapia e vaccinazione eterologa.

**Materiali e metodi** - Cani con OSA appendicolare senza metastasi distanti sottoposti ad amputazione e chemioterapia (4 cicli di carboplatino) sono successivamente vaccinati con un vaccino eterologo, proveniente da un unico donatore. In breve, le cellule di OSA vengono coltivate in laboratorio e infettate con un ceppo di Salmonella Thyphi, che sovraesprime le connesine 43 (Cx43), proteine di giunzione gap. Queste permettono la formazione di canali e la fuoriuscita di neoepitopi immunogeni. Il vaccino liofilizzato viene poi iniettato a livello dermico nel paziente, risospeso con il vaccino contro la leptospirosi, per stimolare l'uptake dei neoepitopi da parte delle cellule dendritiche, con successiva attivazione della risposta citotossica dei linfociti CD8+. La risposta immunitaria viene misurata a timepoint predefiniti. La popolazione di controllo, trattata nel medesimo centro, è sottoposta invece soltanto ad amputazione e chemioterapia.

**Risultati** - A oggi sono stati vaccinati 21 cani, mentre 20 cani costituiscono la popolazione di controllo. Tra i vaccinati, 10 (47,6%) hanno completato il protocollo chemioimmunoterapico, mentre 11 sono morti prima per cause correlate al cancro (n=8) o non correlate (n=3). Tutti hanno completato la chemioterapia e hanno ricevuto almeno una dose di vaccino. Tra i cani non vaccinati, tutti hanno completato la chemioterapia (4-6 cicli). TTM era significativamente più lungo nei cani vaccinati rispetto ai non vaccinati (281 vs 166 giorni, rispettivamente; p=0.028). ST era significativamente più lunga nei cani vaccinati rispetto ai non vaccinati (306 vs 138 giorni, rispettivamente; p=0.016). Non si sono verificati effetti avversi riconducibili al vaccino.

**Conclusioni** - L'immunoterapia attiva migliora l'outcome di cani sottoposti ad amputazione e chemioterapia adiuvante, senza tossicità aggiuntiva. Dal momento che l'OSA canino rappresenta un modello per la controparte umana, una volta verificate sicurezza ed efficacia, tale vaccino potrà avere rilevanza traslazionale [6].

### **Bibliografia**

- [1] Ehrhart NP, Christensen NI, Fan TM. Tumors of the skeletal system. In Withrow SJ, Vail DM, Withrow end MacEwen's small animal clinical oncology. VI ed. Saunders Filadelfia, 524-563, 2019.
- [2] Knecht CD, Priester WA. Musculoskeletal tumors in dogs, J Am Vet Med Assoc., 172:72–74, 1978.
- [3] Spodnick GJ, Berg J, Rand WM, et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone; 162 cases (1978-1988), J Am Vet Med Assoc., 200:995– 999, 1992.
- [4] Selmic LE, Burton JH, Thamm DH, et al. Comparison of carboplatin and doxorubicinbased chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma, J Vet Intern Med., 28:554-563, 2014.
- [5] Culp WT, Olea-Popelka F, Sefton J, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors for dogs living greater than one year after diagnosis of osteosarcoma: 90 cases (1997- 2008). J Am Vet Med Assoc., 245:1141-1146, 2014.
- [6] Taroni L, Barutello G, Iussich S, et al. Naturally occurring cancers in pet dogs as preclinical models for cancer immunotherapy. Cancer Immunol Immunother., 68:1839– 1853, 2019.

▪ La **casata** di appartenenza

[ ] One Health

[ ] Blue Growth

[ ] Fundamental Sciences

[X] Clinical Sciences

[ ] Animal Production

▪ La **tipologia** del proprio progetto

[X] Individual Research

[ ] Team Work

[ ] Travelling Scientists