

## Tratamiento de un osteosarcoma murino mediante crioblación e inmuno-moduladores

<sup>1</sup>Segura PF, <sup>1</sup>Segura FM, <sup>2</sup>Herrera G, <sup>3</sup>Lagares CI, <sup>3</sup>Diaz MV, <sup>4</sup>Barotto NN, <sup>1</sup>Segura FV, <sup>5</sup>Pasqualini ME

<sup>1</sup>2° Cátedra de Ortopedia y Traumatología FCM-UNC; Unidad de Tumores Musculo-esqueléticos de la Provincia de Córdoba; <sup>2</sup>Hospital de Niños la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET)-FCM-UNC;; <sup>4</sup>Instituto de Biología Celular y Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología- FCM-UNC.; <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET)-FCM-UNC; Instituto de Biología Celular y Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología- FCM-UNC.

**Persona que presenta:** Segura PF, fpablosegura@gmail.com **Área:** Básica **Disciplina:** Oncología **Resumen:**

El osteosarcoma (OS) es el tumor sólido más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en la infancia. La supervivencia en pacientes sin metástasis alcanza el 60-70% con quimioterapia coadyuvante y resección quirúrgica, pero la supervivencia general cae por debajo del 30% en casos con metástasis. La criocirugía, que utiliza temperaturas extremadamente bajas para destruir tumores, puede desencadenar el efecto abscopal, potenciando la respuesta inmune antitumoral.

Nuestro objetivo fue investigar el comportamiento biológico de un OS murino tratado con crioblación asociada a doxiciclina o anticuerpo anti-PDL1. Se inocularon subcutáneamente ratones C3H (de ambos sexos y 2-4 meses de edad) con células de OS murino DLM8 (1 x 10<sup>6</sup>). Al detectar la masa tumoral, se dividieron en 5 grupos (n= 8-11 por grupo): Control (CTRL), sin tratamiento; Doxiciclina neoadyuvante (5 mg/kg en 6 dosis preoperatorias) + cirugía de resección (DXCN); Criocirugía con N2 líquido (CRNL), resección, congelamiento del tumor a -180°C, descongelamiento y reimplante del 50% del volumen tumoral; Criocirugía con N2 líquido + 3 dosis postoperatorias de anticuerpo monoclonal anti-PDL1 (CRNA) y Doxiciclina neoadyuvante + criocirugía con N2 líquido (CRDX). Se evaluó sobrevida, volumen tumoral y número de metástasis. El análisis estadístico se realizó mediante Kaplan-Meier y Chi cuadrado.

La sobrevida del grupo CTRL fue 37,36±4,5 días (90,9% de ratones con metástasis en pulmón, riñón e hígado). El grupo DXCN mostró una sobrevida similar (37,6±3,2 días) con metástasis múltiples. Los grupos CRNL y CRNA presentaron mayor sobrevida (45,3±4,9 y 47±4,7 días respectivamente, p<0,05) y menor número de metástasis comparado con el grupo CTRL. No se observaron diferencias significativas en el grupo CRDX respecto a las otras estrategias criocirúrgicas (42,37±3,8 días) ni en los volúmenes tumorales de los distintos grupos.

La crioblación sola o combinada con anti-PDL1 se asoció a mayor sobrevida y disminución de metástasis en comparación con la cirugía convencional y neoadyuvancia, probablemente debido a la activación del sistema inmune. La criocirugía emerge como una alternativa prometedora en el tratamiento local del OS justificando investigaciones adicionales para optimizar protocolos terapéuticos y comprender mejor los mecanismos inmunológicos subyacentes.

**Palabras Clave:** osteosarcoma, crioblación, anti-PDL-1, Doxiciclina, inmunomodulador  [Versión para impresión](#) |  [PDF version](#)

### Abstract #1811

## Treatment of murine osteosarcoma by cryoablation and immuno modulators

<sup>1</sup>Segura PF, <sup>1</sup>Segura FM, <sup>2</sup>Herrera G, <sup>3</sup>Lagares CI, <sup>3</sup>Diaz MV, <sup>4</sup>Barotto NN, <sup>1</sup>Segura FV, <sup>5</sup>Pasqualini ME

<sup>1</sup>2° Cátedra de Ortopedia y Traumatología FCM-UNC; Unidad de Tumores Musculo-esqueléticos de la Provincia de Córdoba; <sup>2</sup>Hospital de Niños la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET)-FCM-UNC;; <sup>4</sup>Instituto de Biología Celular y Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología- FCM-UNC.; <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET)-FCM-UNC; Instituto de Biología Celular y Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología- FCM-UNC.

**Persona que presenta:** Segura PF, fpablosegura@gmail.com **Abstract:**

Osteosarcoma (OS) is the most common solid tumor and the main cause of cancer-related death in childhood. Survival in patients without metastasis reaches 60-70% with adjuvant chemotherapy and surgical resection, but overall survival falls below 30% in patients with metastasis. Cryosurgery, which uses extremely low temperatures to destroy tumors, can trigger an abscopal effect and enhance the antitumor immune response.

Our objective was to investigate the biological behavior of murine OS treated with cryoablation associated with doxycycline or anti-PDL1 antibody. C3H mice (both sexes and 2-4 months old) were subcutaneously inoculated with DLM8 murine OS cells (1×10<sup>6</sup>). Upon detection of tumor mass, they were divided into 5 groups (n= 8 -11/ group): control (CTRL), no treatment; neoadjuvant doxycycline (5 mg/kg in 6 preoperative doses) + resection surgery (DXCN); cryosurgery with liquid N2 (CRNL), resection, freezing of the tumor at -180°C, thawing and reimplantation of 50% of the tumor volume; cryosurgery with liquid N2 + 3 postoperative doses of anti-PDL1 monoclonal antibody (CRNA); and neoadjuvant doxycycline + cryosurgery with liquid N2 (CRDX). Survival, tumor volume and number of metastases were evaluated. Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the Chi-square test.

The survival of the CTRL group was 37.36±4.5 days (90.9% of mice with lung, kidney, and liver metastases). The DXCN group showed a similar survival (37.6±3.2 days) with multiple metastases. The CRNL and CRNA groups had a longer survival (45.3±4.9 and 47±4.7 days respectively, p<0.05) and a lower number of metastases compared to the CTRL group. No significant differences were observed in the CRDX group with respect to the other cryosurgical strategies (42.37±3.8 days) or in the tumor volumes of the different groups.

Cryoablation alone or in combination with anti-PDL1 was associated with a longer survival and a decrease in metastases compared to conventional surgery and neoadjuvant therapy, probably due to the activation of the immune system. Cryosurgery has emerged as a promising alternative for local treatment of OS, justifying further research to optimize therapeutic protocols and better understand the underlying immunological mechanisms.

**Keywords:** osteosarcoma, cryoablation, anti-PDL-1, doxycycline, immunomodulator