

**Commentary: Preliminary results from CECILIA, an open-label global safety study of bevacizumab (BEV), carboplatin (C) and paclitaxel (P) therapy for metastatic, recurrent or persistent cervical cancer (CC). ABSTRACT No:5528 2018 ASCO Annual Meeting**



***A cura della Dott.ssa Vanda Salutarì***

*Ginecologa Oncologa, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS di Roma*

Lo studio GOG240 ha dimostrato che l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia (cisplatino-paclitaxel o topotecan-paclitaxel) apporta un significativo aumento dell'overall survival e della progression free survival nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina in fase metastatica, persistente o recidivante (1). In termini di tossicità, lo studio ha riportato una maggiore percentuale di fistole retto vaginali (fistole GI) e vescico vaginali (fistole GU) (8.3 % nel braccio contenente bevacizumab verso 0.9% nel braccio senza bevacizumab per le fistole retto vaginali e 1.8% verso 1.4% rispettivamente per le fistole vescico vaginali), superiore rispetto a precedenti studi con bevacizumab condotti in altri tumori. Tutte le pazienti con fistole GI state sottoposte a precedente radioterapia. L'obiettivo dello studio CECILIA è quello di valutare l'incidenza e la tipologia di fistole, nelle pazienti con recidiva/persistenza di carcinoma della cervice uterina o in prima linea metastatica, sottoposte a chemioterapia questa volta a base di un regime più comunemente utilizzato nella pratica clinica (carboplatino 5 AUC + Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni) con bevacizumab 15 mg/kg ogni 21 giorni. Il trial è stato disegnato con stretti criteri di inclusione quale l'assenza di coinvolgimento del setto retto vaginale e/o vescico vaginale alla risonanza magnetica della pelvi e/o alla rettoscopia e cistoscopia, per minimizzare il rischio di fistole GI.

Durante l'ASCO 2018 sono stati presentati i dati preliminari inerenti la Safety. Lo studio è stato condotto in Europa, America centrale e Sud Africa da Luglio 2015 a dicembre 2016, arruolando 150 pazienti. Il 71% delle pazienti aveva ricevuto precedentemente radioterapia sulla pelvi e il 59% aveva ricevuto chemioterapia a base di platino. La popolazione era costituita dal 26% di pazienti con malattia metastatica, 20% con malattia persistente e 54% con recidiva di malattia. Il 73% presentava un istotipo squamoso di malattia mentre il 37% era stata sottoposta a precedente chirurgia. Al data cut off di Giugno 2017 il follow up mediano è stato di 11.2 mesi, la maggior parte delle pazienti ha discontinuato la chemioterapia dopo 6 cicli. Riguardo all' obiettivo primario dello studio, l'incidenza totale

di fistole è stato del 4% (95% CI interval 1.5-8.5%); l'incidenza delle fistole GI è stata del 10% sul totale e tutte, tranne una paziente, avevano ricevuto precedente radioterapia. Per quanto riguarda le altre tossicità lo studio ha confermato le tossicità dimostrate dal precedente studio GOG240, quali tossicità ematologica e ipertensione.

In conclusione i dati preliminari suggeriscono che il bevacizumab può essere somministrato in combinazione con carboplatino 5AUC e paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni in pazienti attentamente selezionate. L'incidenza di fistole o tossicità del tratto gastroenterico sono in linea con lo studio GOG240, e tutte le pazienti, tranne una, erano state sottoposte a precedente radioterapia. I dati sull'efficacia sono previsti per il 2019.

I risultati di questo studio offrono soprattutto due spunti di riflessione utili nella pratica clinica:

1. La possibilità di combinare il bevacizumab con lo schema di chemioterapia che prevede il carboplatino al posto del cisplatino, come in altri tipi di tumori quali quelli dell'ovaio. Nel carcinoma della cervice uterina, non solo questo schema consente una maggiore maneggevolezza e minore tossicità in termini di nausea e vomito, ma soprattutto si associa a minore nefrotossicità. Questo aspetto è molto importante nelle pazienti con tumore della cervice uterina, in quanto la funzionalità renale spesso è ridotta per problemi ostruttivi dell'uretere determinati dalla malattia. Se lo studio confermerà anche i dati di efficacia, dal punto di vista della pratica clinica sarà molto importante, perché probabilmente premetterà ai clinici di utilizzare la combinazione meglio tollerata.
2. L'importanza della selezione delle pazienti per ridurre il rischio di fistole. Nello studio CECILIA la percentuale di fistole è stata del 4%, circa la metà rispetto alla percentuale riportata nello studio GOG240. Questo suggerisce che un'accurata selezione delle pazienti, considerando l'infiltrazione del setto retto vaginale o vescico vaginale, può aiutare nel ridurre l'incidenza di un evento avverso che impatta notevolmente sulla qualità di vita delle pazienti. Inoltre lo studio conferma che l'incidenza delle fistole è strettamente correlato alla precedente radioterapia sulla pelvi, questo aspetto è molto importante e deve essere tenuto molto in considerazione nel counselling con la paziente. Tuttavia se i dati di efficacia confermeranno il vantaggio in termini di progression free survival e di overall survival, la combinazione carboplatino paclitaxel bevacizumab sarà sicuramente la migliore opzione da proporre alle pazienti con malattia metastatica, persistente o recidivante.

## Referenze:

1: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43