

Mitomicina intravesicale con Electromotive Drug Administration (EMDA®)

Cristian Verri, Emanuele Liberati, Francesco Celestino, Francesco De Carlo, Fiammetta Torelli, Savino M. Di Stasi

Unità Operativa Semplice di Urologia Oncologica, Policlinico Casilino, Roma
Cattedra di Urologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università Tor Vergata, Roma - Italy

Intravesical therapy with Mitomycin through Electromotive Drug Administration

In the management of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), high-level evidence supports the widespread practice of intravesical therapy with mitomycin-C (MMC). Randomized trials showed a significant reduction in short-term recurrence compared with transurethral resection of bladder tumor (TURBT) alone, but little effect on long-term and no impact at all in preventing progression. Electromotive drug administration (EMDA®) offers a means of controlling and enhancing the tissue transport of certain drugs, in order to increase their efficacy. In both laboratory and clinical studies, intravesical electromotive drug administration (EMDA) increases MMC bladder uptake, resulting in an improved clinical efficacy in NMIBC without systemic side effects. New frameworks for treatment of NMIBC — e.g., sequential intravesical BCG and EMDA/MMC, as well as intravesical EMDA/MMC immediately before TURBT — have provided promising preliminary results with higher remission rates and longer remission times, and they are a priority to minimise the costs of disease management. These findings suggest EMDA-enhanced MMC efficacy against urothelial cancer could be a major therapeutic breakthrough in the treatment of NMIBC.

KEY WORDS: Bladder Cancer, Mitomycin-C, Electromotive Drug Administration

PAROLE CHIAVE: Tumore Della Vescica, Mitomicina-C, Electromotive Drug Administration

Accepted: June 20, 2013

INTRODUZIONE

La maggior parte dei tumori della vescica si osserva nei maschi e i tassi d'incidenza più elevati si riscontrano in Europa, Nord America e Nord Africa (1). Si stima che, nel 2008, sono stati diagnosticati circa 386.300 nuovi casi di tumori della vescica e 150.200 pazienti sono deceduti a causa di questa neoplasia in tutto il mondo (1). Il 75-85% dei tumori della vescica si presenta sotto forma di neoplasie non infiltranti la muscolare (TVNIM), che comprendono le lesioni papillari confinate all'urotelio (stadio Ta) o infiltranti la lamina propria (stadio T1) e il carcinoma in situ (stadio

Tis) (2). La resezione trans-uretrale delle neoplasie della vescica (TURBT) costituisce lo step iniziale della gestione di questa malattia e rappresenta un trattamento efficace e uno strumento essenziale per la diagnosi e la stadiazione patologica. Nonostante l'utilizzo di terapie intravesicali adiuvanti dopo TURBT, queste neoplasie mostrano a 5 anni tassi di recidiva e progressione della malattia rispettivamente del 31-78% e dell'1-45% (3). Le ripetute TURBT e terapie intravesicali, sono spesso causa di effetti indesiderati e complicanze e rendono il trattamento del tumore della vescica, dalla diagnosi al decesso del paziente, il più costoso tra i trattamenti dei tumori maligni (4). Il concetto

di gruppi di rischio per i TVNIM è stato sviluppato secondo differenti pattern di recidiva e progressione, per i diversi stadi patologici e gradi istologici della malattia, permettendo una più appropriata applicazione dell'immunoterapia, con bacillo di Calmette-Guerin (BCG) e della chemioterapia intravesicale (3). La chemioterapia intravesicale è utilizzata per il trattamento adiuvante dei TVNIM a rischio basso e intermedio di recidiva e progressione (2). Studi randomizzati hanno mostrato che la chemioterapia intravesicale è in grado di indurre una riduzione significativa della recidiva a breve termine, rispetto alla TURBT da sola (disease-free 53% vs 47%, $p=0.01$) (5), e non ha alcun effetto nel prevenire la progressione della malattia (6). Una meta-analisi dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha dimostrato che una singola dose di chemioterapia intravesicale somministrata poche ore dopo la TURBT determina una riduzione significativa della recidiva nei pazienti con TVNIM a rischio basso e intermedio (7). Tuttavia, nonostante il livello 1 di evidenza, che ne giustifica un'ampia utilizzazione, questo approccio terapeutico è oggetto di controversie (8-12) e raramente è praticato dagli urologi (13).

STUDI DI LABORATORIO

La mitomicina-C (MMC) è il chemioterapico più diffusamente e da più lungo tempo utilizzato nelle somministrazioni intravesicali per il trattamento e la profilassi dei TVNIM. L'efficacia sub-ottimale della terapia intravesicale con MMC nei tumori di stadio T1 e Tis rispetto ai tumori di stadio Ta sembra dovuta alle basse concentrazioni del farmaco che raggiungono gli strati più profondi della parete vescicale (14-17), e alla più elevata concentrazione di farmaco necessaria per inibire la proliferazione dei tumori di alto grado e biologicamente più aggressivi (18). Pertanto, la diffusione tissutale e le concentrazioni del farmaco nei vari strati di tessuto che compongono la parete della vescica sono fattori decisivi per l'efficacia terapeutica della somministrazione intravesicale di MMC. L'Electromotive Drug Administration® (EMDA®) (Physion, Mirandola (MO), Italia) è una tecnica di somministrazione farmacologica controllata che, mediante l'applicazione di una corrente elettrica pulsata, incrementa la penetrazione tissutale di alcuni farmaci per aumentarne l'efficacia. Un campo di applicazione

di questa tecnica è la chemioterapia intravesicale con MMC per il trattamento dei TVNIM. Il trasporto attivo di un farmaco, attraverso membrane biologiche e nei tessuti sottostanti, mediante l'applicazione di una corrente elettrica pulsata è caratterizzato dal coinvolgimento di vari fenomeni: iontoforesi, elettro-osmosi ed elettroporazione (19). La iontoforesi descrive il trasporto attivo di molecole ionizzate nei tessuti, mediante l'applicazione di una corrente elettrica a una soluzione che contiene gli ioni da somministrare. La iontoforesi si associa a un aumentato trasporto di acqua, che trascina con sé qualsiasi soluto non ionizzato presente nella soluzione: fenomeno definito elettro-osmosi. Entro i limiti del range di pH tollerato dalla vescica urinaria (4.5-8.5 unità), la MMC è quasi totalmente non ionizzata, pertanto il meccanismo prevalente di trasporto è l'elettro-osmosi. Un recente studio sperimentale, effettuato su linee cellulari di tumori della vescica, ha dimostrato che l'applicazione di una corrente elettrica pulsata induce un aumento della permeabilità cellulare, della membrana cellulare, e la combinazione di elettroporazione/MMC è stata di circa il 30% più efficace della MMC da sola nel ridurre la vitalità cellulare (20). La penetrazione tissutale della MMC somministrata con EMDA (EMDA/MMC) è stata indagata in laboratorio mediante un modello sperimentale che prevede l'uso di celle di diffusione a due compartimenti e sezioni a tutto spessore di vescica umana, prelevate durante interventi di cistectomia radicale (21). I risultati di questi studi hanno mostrato che l'EMDA, rispetto alla diffusione passiva (DP), aumenta la penetrazione e riduce la variabilità dei tassi di somministrazione di MMC nei singoli strati di tessuto che compongono la parete vescicale, non provoca danni ai tessuti e non altera la struttura della MMC (19, 21). In accordo con i risultati degli studi di laboratorio sono i dati di farmacocinetica riportati in uno studio clinico che ha confrontato le somministrazioni intravesicali di DP/MMC ed EMDA/MMC in pazienti con TVNIM ad alto rischio (22). Le concentrazioni plasmatiche di MMC sono state significativamente più elevate dopo EMDA/MMC (43 vs 8 ng/mL). La misurazione delle concentrazioni endovesicali di MMC durante il trattamento ha mostrato che, durante la somministrazione per DP, l'assorbimento del farmaco è completato entro 15 minuti e che solo il 50% del contenuto iniziale è assorbito dopo 60 minuti, mentre, durante la somministrazione con EMDA, oltre il 75% del farmaco è assorbito entro 30 minuti. I risultati di questo

studio hanno mostrato che l'aumento della penetrazione tissutale del farmaco dopo EMDA/MMC si associa a un miglioramento dei tassi di risposta.

APPARECCHIATURE E METODO DI APPLICAZIONE

La trasposizione della tecnica EMDA dal laboratorio alla clinica è sorprendentemente semplice (23). La somministrazione di farmaci attraverso l'urotelio vescicale è accelerata dall'applicazione di un campo elettrico che attraversa la parete vescicale e che stimola lo spostamento direzionale di soluti e ioni. Una corrente elettrica pulsata (0-30 mA, 0-55 V) passa tra due elettrodi connessi a un generatore a batterie. Gli elettrodi dispersivi, di circa 100 cm² sono posti su un'area cutanea, depersa e asciutta, della parete addominale inferiore. L'elettrodo intravescicale attivo, a forma di spirale, è inserito all'interno del catetere vescicale, generosamente perforato sull'estremità distale, che assicura un'uniforme distribuzione della corrente elettrica applicata. La polarità dell'elettrodo attivo e l'intensità della corrente da utilizzare sono stabilite dall'operatore direttamente sul generatore di corrente. La corretta posizione del catetere in vescica è assicurata dal riempimento del palloncino autostatico, con 3-5 mL di aria o di soluzione fisiologica, che è delicatamente ancorato sul collo vescicale. Il paziente è tenuto in posizione supina su un lettino fino al completamento della procedura. Il catetere elettrodo, specificamente disegnato per le terapie intravescicali, è inserito in vescica per via trans-uretrale utilizzando la tecnica standard. Dopo aver riempito il palloncino autostatico, la vescica è accuratamente svuotata e si fa un lavaggio vescicale con acqua distillata per rimuovere i soluti urinari che possono interferire con l'EMDA. Si procede, quindi, all'instillazione in vescica della soluzione che contiene 40 mg di MMC in 100 mL di acqua distillata. L'elettrodo inserito nel catetere, al quale è assegnata una polarità positiva, e gli elettrodi dispersivi, ai quali è assegnata una polarità negativa, sono, quindi, connessi al generatore di corrente. Il generatore progressivamente raggiunge il livello di corrente stabilita. La massima intensità di corrente è raggiunta entro 4-5 minuti e il tempo totale di trattamento è di circa 25 minuti. Al completamento del trattamento, il generatore si spegne automaticamente. Gli effetti collaterali della somministrazione intravescicale di MMC con EMDA sono, soprattutto, correlati al farmaco instillato. Il catetere elettrodo, a cau-

sa del diametro (16 Fr) e della relativa rigidità, può, talora, provocare un lieve dolore durante l'inserimento in vescica.

STUDI CLINICI

Brausi et al. (24) hanno valutato gli effetti della somministrazione intravescicale di EMDA/MMC su una lesione marker in 28 pazienti con TVNIM a rischio basso e intermedio. I pazienti sono stati sottoposti a 8 instillazioni intravescicali settimanali con DP/MMC 40 mg per 2 ore (n=13) o con EMDA/MMC 40 mg e 15 mA per 20 minuti (n=15). Una risposta completa al trattamento (regressione macroscopica e istologica della lesione marker) è stata riportata in 5/12 pazienti (42%) del gruppo DP/MMC e in 6/15 pazienti (40%) del gruppo EMDA/MMC. Nei pazienti responsivi al trattamento, il tasso di recidiva e l'intervallo libero da malattia sono stati del 60% e di 10.5 mesi nel gruppo DP/MMC e del 33% e di 14.5 mesi nel gruppo EMDA/MMC. Uno studio pilota effettuato su pazienti con TVNIM ha mostrato un ridotto tasso di recidiva dopo l'instillazione intravescicale di EMDA/MMC 40 mg e 15 mA per 20 minuti, per 4 settimane e ogni 3 mesi in seguito (25). Dopo un follow-up medio di 14 mesi 9/16 pazienti (56.6%) non hanno presentato recidive di malattia.

Colombo et al. (25), in uno studio retrospettivo su 80 pazienti con TVNIM a rischio intermedio, hanno valutato l'effetto ablativo su una lesione marker della chemio-ipertermia con MMC (n=29), dell'EMDA/MMC (n=15) e della DP/MMC (n=36). Una risposta completa al trattamento è stata osservata nel 28% dei casi nel gruppo DP/MMC, nel 40% dei casi nel gruppo EMDA/MMC e nel 66% dei casi nel gruppo chemio-ipertermia con MMC. Gli effetti tossici locali indotti dalla chemio-ipertermia con MMC sono stati più frequenti e più severi di quelli registrati per EMDA/MMC e DP/MMC. Tuttavia, alcuni problemi concernenti questo studio meritano di essere rilevati: (a) i pazienti erano liberi di scegliere il tipo di trattamento a cui sottoporsi, (b) la durata della terapia e la concentrazione della MMC erano diverse tra i tre gruppi di trattamento e (c) i pazienti non sono stati seguiti per il rischio a lungo termine di recidiva e/o progressione della malattia.

I risultati di questi iniziali studi retrospettivi, anche se caratterizzati da un numero limitato di pazienti e da brevi periodi di follow-up, indicano che la somministrazione intravescicale di EMDA/MMC è superiore alla DP/MMC in termini di tasso di recidiva, intervallo libero da malattia ed effetto

ablative sulla lesione marker. Più interessanti sono i risultati degli studi randomizzati riportati in seguito ed eseguiti sulla scorta degli studi di laboratorio che hanno consentito di standardizzare la tecnica di somministrazione intravesicale della MMC con EMDA. Uno studio prospettico randomizzato, eseguito su 108 pazienti con Tis multifocale primario, ha confrontato l'efficacia della somministrazione intravesicale di EMDA/MMC vs MMC/DP vs BCG utilizzato come trattamento di controllo (22). Dopo TURBT e biopsie multiple della vescica, 108 pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi equivalenti di 36 pazienti e sottoposti a terapia intravesicale per 6 settimane, con DP/MMC 40 mg per 60 minuti o EMDA/MMC 40 mg e 20 mA per 30 minuti o BCG 81 mg per 120 minuti. I pazienti non responsivi sono stati sottoposti a un altro ciclo di 6 instillazioni settimanali, mentre i pazienti in remissione completa di malattia sono stati inseriti in un protocollo di follow-up e sottoposti a terapia di mantenimento con instillazioni mensili per 10 mesi consecutivi. Dopo un follow-up mediano di 43 mesi, i risultati dello studio hanno mostrato che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA e il BCG sono significativamente più efficaci della MMC/DP in termini di remissioni complete (58% vs 64% vs 31%, $p=0.012$) e di intervallo libero da malattia (35 vs 26 vs 19 mesi, $p=0.013$). Tuttavia, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento in termini di progressione e mortalità globale e per causa specifica. Gli effetti collaterali sono stati significativamente più frequenti nel gruppo BCG rispetto ai 2 gruppi trattati con MMC. I risultati dello studio suggeriscono (a) che il tasso di risposta e intervallo libero

da malattia sono fattori prognostici inaffidabili dell'esito a lungo termine dei pazienti con TVNIM ad alto rischio e (b) che la somministrazione intravesicale con EMDA/MMC può essere un trattamento alternativo o complementare al BCG.

In uno studio prospettico randomizzato, sono stati confrontati gli effetti della somministrazione intravesicale di BCG da solo con la somministrazione sequenziale di BCG ed EMDA/MMC in pazienti con tumori della vescica di stadio T1 (26). Tutti i 212 pazienti arruolati nello studio sono stati classificati come ad alto rischio di recidiva e progressione della malattia. Dopo TURBT e biopsie multiple della vescica, i pazienti sono stati randomizzati e sottoposti a terapia intravesicale adiuvante con BCG 81 mg per 120 minuti per 6 settimane ($n=105$) o a terapia con BCG 81 mg per 120 minuti per 2 settimane, seguite da un singolo trattamento con MMC/EMDA 40 mg e 20 mA per 30 minuti; questo ciclo tri-settimanale è stato ripetuto per 3 volte consecutive, per un totale di 9 instillazioni ($n=107$). In entrambi i gruppi, i pazienti liberi da malattia, dopo l'iniziale ciclo di induzione settimanale, sono stati sottoposti a terapia di mantenimento con trattamenti mensili per 10 mesi consecutivi. Con un follow-up mediano di 88 mesi, i risultati dello studio indicano che i pazienti sottoposti a terapia sequenziale con BCG e MMC/EMDA hanno un più lungo intervallo libero da malattia e un minore tasso di recidive rispetto ai pazienti trattati con il solo BCG (Tab. I). È stato, inoltre, riportato che i pazienti assegnati al trattamento sequenziale BCG e MMC/EMDA presentano più bassi tassi di progressione e mortalità complessiva e per cancro

TABELLA I - SOMMINISTRAZIONE INTRAVESICALE SEQUENZIALE DI BCG E EMDA/MMC VS BCG: INTERVALLO LIBERO DA MALATTIA, RECIDIVA, PROGRESSIONE E MORTALITÀ GLOBALE E PER CAUSA SPECIFICA

	BCG + EMDA/MMC (n=107)	BCG (n=105)	Differenza	p-value
Intervallo libero da malattia (mesi)	69	21	48	0.0012
Recidiva (%)	42	58	16	0.0012
Progressione (%)	9	22	13	0.0040
Mortalità globale (%)	21	32	11	0.0450
Mortalità per causa specifica (%)	6	16	10	0.0100

TABELLA II - INSTILLAZIONE INTRAVESICALE DI EMDA/MMC IMMEDIATAMENTE PRIMA DELLA TURBT IN PAZIENTI CON TVNIM: RECIDIVA E INTERVALLO LIBERO DA MALATTIA PER GRUPPO DI TRATTAMENTO

	TURBT (n=116)	Post-TURBT/PD/MMC (n=119)	Pre-TURBT/EMDA/MMC (n=117)	Log rank p-value
RECIDIVA (%)				
Globale	64	59	38	<0.0001
Malattia unifocale	50	43	28	0.0861
Malattia multifocale	70	66	42	<0.0001
INTERVALLO LIBERO DA MALATTIA MEDIANO, MESI (IQR)				
Globale	12 (12-37)	16 (12-168)	52 (32-184)	
Malattia unifocale	52 (12-NA)	NA (18-NA)	NA	
Malattia multifocale	13 (9-15)	12 (11-19)	NA (52-NA)	

della vescica. Gli effetti tossici, prevalentemente localizzati al basso tratto urinario, sono stati sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento sia per frequenza che per severità.

Recentemente, sono stati riportati i risultati preliminari di uno studio prospettico in cui sono stati valutati gli effetti della somministrazione sequenziale di BCG ed EMDA/MMC in pazienti con TVNIM primarie ad alto rischio (27). Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, 31/38 pazienti erano in remissione completa di malattia e, nella maggior parte dei casi, il trattamento è stato ben tollerato.

Una causa riconosciuta di recidiva nei TVNIM è l'impianto di cellule tumorali circolanti che si liberano a livello delle aree di resezione durante la TURBT (28). Per distruggere le cellule tumorali esfoliate che potrebbero impiantarsi e, quindi, ridurre la possibilità di recidiva, è stata proposta la somministrazione di una singola instillazione di chemioterapici immediatamente dopo la TURBT. Una meta-analisi ha mostrato che questo trattamento è in grado di ridurre la recidiva nei pazienti con TVNIM a basso rischio (7). Benché l'European Association of Urology (EAU) raccomandi questo approccio come standard di cura per tutti pazienti con TVNIM (2) e l'American Urological Association (AUA) lo suggerisca come opzione terapeutica (29), questo approccio sembra essere inadeguato per i pazienti con malattia multifocale e ad alto rischio. A volte i pazienti mostrano un'intolleranza al trattamento con l'evacuazione prematura

del farmaco, che determina una riduzione dell'efficacia del trattamento. Inoltre se, durante la TURBT, si verifica una perforazione della vescica, la diffusione extravescicale del chemioterapico può essere causa di gravi complicanze. La somministrazione intravesicale di una singola instillazione di EMDA/MMC immediatamente dopo la TURBT non è consigliata, perché la cateterizzazione può essere causa di un altro trauma meccanico a carico dell'urotelio con conseguente iperattività detrusoriale. Inoltre la perforazione vescicale e l'ematuria sono controindicazioni assolute all'EMDA/MMC intravesicale. In uno studio randomizzato, sono stati valutati gli effetti di una singola instillazione intravesicale di EMDA/MMC somministrata immediatamente prima della TURBT (pre-TURBT) vs una singola instillazione intravesicale di PD/MMC somministrata immediatamente dopo la TURBT (post-TURBT) vs la TURBT da sola in 374 pazienti con TVNIM primari (30). I pazienti con malattia a rischio intermedio e alto sono stati sottoposti a terapia intravesicale adiuvante a lungo termine secondo i protocolli standard. La Tabella II mostra i tassi di recidiva e gli intervalli liberi da malattia complessivi per ogni gruppo di trattamento. La tendenza generale a una riduzione dei tassi di recidiva è significativamente evidente nei pazienti del gruppo pre-TURBT/EMDA/MMC e, particolarmente, in pazienti con malattia multifocale. Il tempo mediano complessivo alla prima recidiva è stato di 57 mesi nel grup-

po pre-TURBT/EMDA/MMC, di 16 mesi nel gruppo post-TURBT/PD/MMC e di 13 mesi nel gruppo TURBT da sola. Il 99% dei pazienti del gruppo pre-TURBT/EMDA/MMC ha completato il trattamento. Nel gruppo post-TURBT/PD/MMC, la terapia intravesicale non è stata somministrata (perforazione o macroematuria) nel 21% dei pazienti, è stata interrotta prematuramente nel 24% dei casi e ha provocato sintomi più severi e persistenti del basso tratto urinario rispetto a quelli registrati dopo pre-TURBT/EMDA/MMC pre-TURBT e TURBT da sola.

CONCLUSIONI

La somministrazione intravesicale di DP/MMC si è dimostrata inadeguata nei pazienti con TVNIM ad alto rischio, nei quali l'efficacia terapeutica può essere ulteriormente compromessa dal più elevato rischio di recidiva e di progressione della malattia (2). La somministrazione intravesicale di MMC/EMDA ha dimostrato di essere di semplice applicazione, sicura ed efficace nei pazienti con TVNIM. Gli studi di farmacocinetica, eseguiti in laboratorio (19, 21) e sui pazienti (23), hanno mostrato che la somministrazione intravesicale di EMDA/MMC può aumentare in modo efficace i tassi di somministrazione tissutale del farmaco. In particolare, la misurazione in vivo delle concentrazioni plasmatiche e urinarie di MMC indica un aumentato assorbimento del farmaco dalla vescica al circolo ematico e ciò consente di ipotizzare che gli strati più profondi dell'urote-

lio e la lamina propria siano esposti a quantità di farmaco più elevate. I vantaggi della somministrazione intravesicale di EMDA/MMC sono potenzialmente significativi e ciò deve essere preso in considerazione nel momento in cui si confrontano le caratteristiche e i costi della somministrazione intravesicale di EMDA/MMC con la PD/MMC. Per la terapia intravesicale di TVNIM, la conoscenza delle caratteristiche dei farmaci chemioterapici e delle strategie per aumentarne i tassi di somministrazione potrebbe essere utile per disegnare studi clinici razionali e offrire ai pazienti il miglior trattamento per un controllo a lungo termine della malattia. Nuove strategie per il trattamento di TVNIM, come la somministrazione intravesicale sequenziale di BCG ed EMDA/MMC o di una singola instillazione di EMDA/MMC immediatamente prima della TURBT, hanno mostrato promettenti risultati preliminari, con elevati tassi di remissione della malattia, e intervalli liberi da malattia e sono da considerare una priorità assoluta per ridurre i costi di gestione dei TVNIM.

Disclaimers

The authors have no proprietary interest with regard to this article.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Savino M. Di Stasi
Università Tor Vergata,
via Montpellier 1
00133 Roma
sdistas@tin.it

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder cancer, the 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 997-1008.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-475.
4. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomic* 2003; 21: 1315-1330.
5. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of Europea Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-1940.
6. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 1444-1450.
7. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single

- immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-2190.
8. Berrum-Svennung I, Gransfors T, Jahnson S, Boman H, Holmang S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumours prevent only small recurrences. *J Urol* 2008; 179: 101-106.
 9. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55: 773-780.
 10. Dobruch J, Herr H. Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumour resection? *BJU Int* 2009; 104: 170-174.
 11. Cai T, Nesi G, Tinacci G, et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* 2008; 180: 110-115.
 12. Bohle A, Leyh H, Frei C, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol* 2009; 56: 495-503.
 13. O'Donnel MA. When medical evidence alone is simply not enough. *Cancer* 2009; 115: 2602-2604.
 14. Dalton JT, Wientjes MG, Badalament RA, Drago JR, Au JL. Pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res* 1991; 51: 5144-5152.
 15. Schmittgen TD, Wientjes MG, Badalament RA, Au JL. Pharmacodynamics of mitomycin C in cultured human bladder tumors. *Cancer Res* 1991; 51: 3849-3856.
 16. Wientjes MG, Dalton JT, Badalament RA, Drago JR, Au JL. Bladder wall penetration of intravesical mitomycin C in dogs. *Cancer Res* 1991; 51: 4347-4354.
 17. Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC, Hassan F, Au JL. Penetration of mitomycin C in human bladders. *Cancer Res* 1993; 53: 3314-3320.
 18. Schmittgen TD, Weaver JM, Badalament RA, et al. Correlation of human bladder tumor histoculture, proliferation and sensitivity to mitomycin C with tumor pathobiology. *J Urol* 1994; 152: 1632-1636.
 19. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912-4918.
 20. Vasquez JL, Gehl J, Hermann GG. Electroporation enhances mitomycin C cytotoxicity on T24 bladder cancer cell line: A potential improvement of intravesical chemotherapy in bladder cancer. *Bioelectrochemistry* 2012; 88: 127-133.
 21. Di Stasi SM, Vespasiani G, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Micali F. Electromotive delivery of mitomycin C into human bladder wall. *Cancer Res* 1997; 57: 875-880.
 22. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, et al. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777-782.
 23. Di Stasi SM, Dutto L, Verri C. Electromotive Drug Administration® (EMDA) intravesicale con Mitomicina-C nel trattamento dei tumori della vescica non infiltranti la muscolare. [Intravesical Electromotive Drug Administration®(EMDA) with Mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer.] *Urologia* 2008; 75: 214-220.
 24. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851-1856.
 25. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo LF, et al. Thermo-Chemotherapy and Electromotive Drug Administration of Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer Eradication. *Eur Urol* 2001; 39: 95-100.
 26. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 43-51.
 27. Amery S, Chatterton K, Zisengwe G, et al. Initial experience with sequential BCG/ Electro-motive drug administration (EMDA) Mitomycin-C (MMC) as the standard intravesical regimen for high risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2012; 109 (Suppl. 7): 35.
 28. Weldon TE, Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology* 1975; 5: 824-827.
 29. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol* 2007; 178: 2314-2330.
 30. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 871-879.