

Electromotive Drug Administration[®] (EMDA) intravesicale con Mitomicina-C nel trattamento dei tumori della vescica non-infiltranti la muscolare

S.M. DI STASI, L. DUTTO, C. VERRI

Dipartimento di Chirurgia/Urologia, Università "Tor Vergata", Roma

Intravesical Electromotive Drug Administration[®] (EMDA) with Mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer

ABSTRACT: *Electromotive Drug Administration[®] (EMDA) offers a means of controlling and enhancing the tissue transport of certain drugs, when applied to a surface epithelium, where they have a local therapeutic effect, in order to increase their efficacy. One application option is the treatment of non-muscle invasive bladder cancer with intravesical mitomycin-C (MMC). Laboratory studies demonstrated that EMDA/MMC can reduce the variability and enhance the drug administration rate into all layers of the bladder wall, and that the applied electric current causes no histological damage to tissue and no chemical modification of MMC. A prospective randomized study, performed in patients with in situ carcinoma, validated the prediction that electromotive enhancement of MMC delivery would provide results superior to those achieved using passive MMC transport. A further randomized study in patients with pT1 bladder cancer demonstrated that a regimen combining intravesical BCG and EMDA/MMC increased the disease-free interval and reduced the recurrence rate, as well as the disease progression and mortality rate if compared with BCG alone. The possibility that BCG may enhance the efficacy of MMC against high-grade pT1 transitional cell carcinoma and in situ carcinoma represents an important new therapeutic perspective in the high-risk non-muscle invasive bladder cancer. (Urologia 2008; 75: 214-20)*

KEY WORDS: *Bladder cancer, Mitomycin-C, Electric current*

PAROLE CHIAVE: *Tumore della vescica, Mitomicina-C, Corrente elettrica*

La chemioterapia intravesicale

I carcinomi a cellule transizionali della vescica non infiltranti la muscolare (carcinoma in situ – stadio Tis – e lesioni papillari di stadio Ta, confinate alla mucosa, e T1, infiltranti la lamina propria) sono i tumori della vescica più frequentemente diagnosticati (1). La resezione transuretrale (TUR) costituisce lo step iniziale

della gestione di questa malattia e rappresenta un trattamento efficace ed uno strumento essenziale per la diagnosi. Queste neoplasie, se trattate con la sola TUR, possono recidivare entro 12 mesi nel 31%-78% dei casi (1). Un altro esito, meno frequente (1%-45% dei casi) ma più importante, è il rischio di progressione, con invasione della muscolare e/o malattia metastatica, che

spesso si rivela un evento fatale per il paziente.

La probabilità di recidiva e di progressione della malattia hanno portato all'applicazione di terapie intravesicali con agenti chemioterapici ed immunoterapici (2). Questa tecnica consente di ottenere un contatto ottimale tra farmaco e tumore, o tessuti a rischio, con una assorbimento sistemico trascurabile. Gli obiettivi della terapia intravesicale sono l'eradicazione della malattia non resecabile e la riduzione delle recidive e/o delle nuove manifestazioni di malattia, per evitare i costi e la morbilità di successivi interventi chirurgici.

Solo alla fine degli anni '90 è stato possibile avere un'idea più concreta sugli effetti della terapia intravesicale per il trattamento dei tumori della vescica non-infiltranti la muscolare (2). Studi clinici controllati hanno dimostrato che la chemioterapia intravesicale adiuvante, rispetto alla sola TUR, riduce in modo significativo l'incidenza di recidive tumorali a breve termine. Tuttavia questo beneficio è molto variabile ed i tumori di stadio Ta sembrano rispondere meglio rispetto a quelli di stadio T1 (3). Nei pazienti con tumori della vescica non-infiltranti, la muscolare ad alto rischio (neoplasie di grado G-3 e stadio T1 e Tis) la chemioterapia intravesicale è risultata significativamente meno efficace del bacillo di Calmette-Guèrin (BCG) nel ridurre i tassi di recidiva e progressione di malattia(4).

Farmacocinetica della Mitomicina-C intravesicale per diffusione passiva

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 tumori della vescica non-infiltranti la muscolare. L'efficacia sub-ottimale della terapia intravesicale con MMC nei tumori di stadio T1 e Tis rispetto ai tumori di stadio Ta sembra dovuta, almeno in parte, alle basse concentrazioni di farmaco che raggiungono gli strati più profondi della parete vescicale (5-8), ed alla più elevata concentrazione di farmaco necessaria per inibire la proliferazione dei tumori d'alto grado e biologicamente più aggressivi (9). Pertanto, il grado di penetrazione e le concentrazioni del farmaco nei vari strati di tessuto che compongono la parete della vescica, sono da considerare fattori decisivi per l'efficacia terapeutica della somministrazione intravesicale di MMC.

Sulla scorta dei dati riportati negli studi effettuati sulla farmacocinetica della somministrazione intravesicale di MMC, Wientjes et al hanno sviluppato un modello computerizzato per individuare i fattori che possono influenzare il risultato terapeutico (dose, volume della soluzione, volume vescicale residuo, produzione d'urine, pH urinario e durata del trattamento) al fine di

proporre un regime di terapia intravesicale con MMC più efficace basato sull'incremento della diffusione tissutale del farmaco (10). Lo stesso gruppo di ricercatori ha in seguito riportato i risultati di uno studio prospettico randomizzato di Fase III che ha valutato gli effetti della somministrazione intravesicale ottimizzata di MMC in 230 pazienti con tumori della vescica non infiltranti la muscolare (11). I pazienti del braccio di trattamento-ottimizzato hanno ricevuto una dose di 40 mg di MMC e sono stati sottoposti a manipolazione farmacocinetica mediante la restrizione dell'assunzione di liquidi, la riduzione del volume urinario residuo e l'alcalinizzazione delle urine per aumentare la concentrazione e la stabilità del farmaco. I pazienti del braccio di trattamento-standard hanno ricevuto una dose di 20 mg di MMC senza manipolazione farmacocinetica, o alcalinizzazione delle urine. Entrambi i trattamenti sono stati somministrati settimanalmente per 6 settimane consecutive. Complessivamente, i pazienti del braccio di trattamento-ottimizzato hanno mostrato un intervallo libero da malattia più lungo ed un tasso di recidiva a 5 anni più basso rispetto ai pazienti del braccio di trattamento-standard (Tab. I). Tuttavia, una lettura più accurata dei dati riportati nello studio evidenzia che il regime di trattamento-ottimizzato è significativamente più efficace solo nei pazienti con tumori di stadio Ta e grado G1-2, mentre differenze statisticamente significative, rispetto al trattamento-standard, non sono state osservate nei sottogruppi con Tis e neoplasie di stadio T1 e grado G3 (Tab. I).

L'analisi di questo studio dimostra che il Tis ed i tumori di stadio T1 e d'alto grado richiedono concentrazioni di farmaco più elevate rispetto a quelle che è possibile ottenere con la somministrazione intravesicale per diffusione passiva (DP) di MMC, anche se ottimizzata. Pertanto, si può dedurre che un aumento dei tassi di somministrazione e dell'accumulo tissutale del farmaco potrebbero essere vantaggiosi in termini di risposta clinica.

Farmacocinetica della Mitomicina-C intravesicale con Electromotive Drug Administration® (EMDA)

L'Electromotive Drug Administration® (EMDA) (Physion®, Medolla, Italia), è una tecnica di somministrazione farmacologica controllata che, mediante l'applicazione di una corrente elettrica pulsata, offre la possibilità di incrementare la penetrazione tissutale di alcuni farmaci per aumentarne l'efficacia. Uno dei campi di applicazione di questa tecnica è la chemioterapia intravesicale con MMC per il trattamento dei tumori della vescica non-infiltranti la muscolare.

TABELLA I - METODO PER MIGLIORARE L'EFFICACIA DELLA MITOMICINA-C INTRAVESCICALE: RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE III (11)

Gruppi	No. pazienti	No. Pazienti recidiva	% pazienti liberi da recidiva a 5 anni	Tempo mediano a recidiva, mesi	P value
Globale					
Standard	111	73	24.6	11.8	0.005
Ottimizzato	119	61	41.0	29.1	
Ta					
Standard	75	50	24.8	13.4	0.013
Ottimizzato	76	39	40.6	29.6	
T1					
Standard	25	16	23.4	7.1	0.292
Ottimizzato	33	17	41.1	13.1	
Tis					
Standard	11	7	NR	13.8	0.302
Ottimizzato	10	5	38.1	34.4	
Grado I/II					
Standard	83	56	22.7	11.8	0.008
Ottimizzato	89	46	38.5	29.1	
Grado III					
Standard	28	17	NR	12.8	0.313
Ottimizzato	30	15	46.0	34.4	

Il trasporto attivo di un farmaco, attraverso membrane biologiche e nei tessuti sottostanti, mediante l'applicazione di una corrente elettrica è caratterizzata dal coinvolgimento di vari fenomeni: iontoforesi, elettro-osmosi ed elettroporazione (12, 13). La iontoforesi descrive il trasporto attivo di molecole ionizzate nei tessuti, mediante l'applicazione di una corrente elettrica ad una soluzione che contiene gli ioni da somministrare. La iontoforesi si associa ad un aumentato trasporto

d'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. Gli ioni necessari per quest'applicazione dell'EMDA sono rappresentati dal sodio cloruro (Na⁺/Cl⁻), normalmente presente come eccipiente nelle preparazioni di MMC. L'applicazio-

TABELLA II - PROFILI DELLE CONCENTRAZIONI TISSUTALI MEDIE DI MMC NEGLI STRATI DELLA PARETE VESCICALE DOPO SOMMINISTRAZIONE PER DIFFUSIONE PASSIVA (DP) ED ELETTROSTIMOLATA (EMDA) (13)

	Urotelio		Lamina propria		Muscolare	
	DP	EMDA	DP	EMDA	DP	EMDA
MMC (µg/gr)	46.6	170.0	16.1	65.6	1.9	15.9
CV (%)*	68.9	43.1	59.9	29.1	81.6	81.8
p-value	<0.0001		<0.0001		<0.0005	

CV = Coefficiente di variabilità

ne di una corrente elettrica di polarità positiva ad una soluzione con $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{MMC}$ induce il trasporto di ioni sodio nei tessuti sottostanti la mucosa mediante iontoforesi, dando luogo ad un processo che include il trasporto di acqua sia in forma libera che legata al Na^+ . La MMC, non-ionizzata, presente nella soluzione è trasportata in questo flusso d'acqua in quantità proporzionali alla concentrazione presente nella soluzione. La quantità totale di farmaco trasportata è rappresentata dalla somma algebrica delle concentrazioni indotte mediante DP ed EMDA. Tuttavia, in presenza di una membrana poco permeabile, come l'urotelio, l'EMDA diventa il fenomeno dominante, tanto da poter essere considerata la sola forza responsabile del trasporto del farmaco.

L'EMDA è stata utilizzata con successo sia in studi di laboratorio (12, 13) che clinici (14-17). La penetrazione tissutale della MMC somministrata con EMDA (MMC/EMDA) 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 prelevati durante interventi di cistectomia radicale. I risultati di questi studi hanno mostrato che l'EMDA, rispetto alla DP, aumenta la penetrazione e riduce la variabilità dei tassi di somministrazione di MMC nei singoli strati di tessuto che compongono la parete vescicale (Tab. II), non provoca danni ai tessuti e non altera la struttura della MMC (12, 13).

Molto interessanti, ed in linea con quelli osservati negli studi di laboratorio, sono i dati di farmacocinetica riportati in uno studio clinico che ha confrontato le somministrazioni intravesicali di MMC/DP e MMC/EMDA in pazienti con tumori della vescica non-infiltranti la muscolare ad alto rischio (14). Le concentrazioni plasmatiche di MMC sono state significativamente più elevate dopo MMC/EMDA (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 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 MMC/EMDA si associa ad un miglioramento dei tassi di risposta nei pazienti trattati.

Somministrazione intravesicale di Mitomicina-C con EMDA: strumentario e metodo di applicazione

Con l'applicazione dell'EMDA, la somministrazione di farmaci attraverso l'urotelio vescicale è accelerata dal-

l'applicazione di un campo elettrico che attraversa la parete vescicale e stimola lo spostamento direzionale di soluti e ioni. Una corrente elettrica pulsata (0-30 mA, 0-55 V) passa tra due elettrodi connessi ad un generatore a batterie (Fig. 1). Gli elettrodi dispersivi sono posizionati su un'area cutanea, detersa ed asciutta, della parete addominale inferiore, offrendo in tal modo un'ampia area di contatto. L'elettrodo intravesicale attivo, a forma di spirale, è inserito all'interno del catetere vescicale che assicura un'uniforme distribuzione della corrente elettrica applicata. La polarità dell'elettrodo attivo e l'intensità di corrente da utilizzare possono essere 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 d'aria, o soluzione fisiologica, che è delicatamente ancorato sul collo vescicale.

Per la chemioterapia intravesicale con EMDA, il paziente è tenuto in posizione supina su un lettino fino al completamento della procedura. Il catetere elettrodo, specificamente disegnato per le terapie intravesicali, è inserito in vescica per via transuretrale utilizzando la tecnica sterile standard e un gel lubrificante anestetico. 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

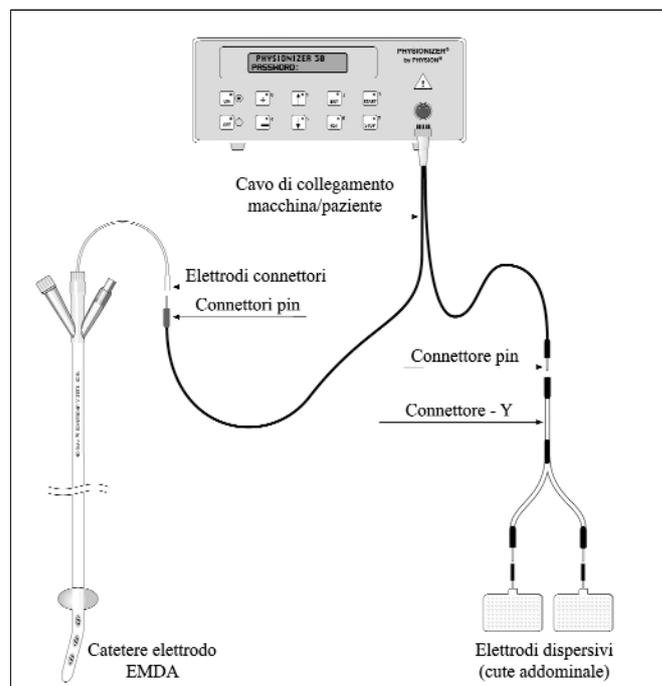


Fig. 1 - Sistema Electromotive Drug Administration (EMDA) per terapie intravesicali.

possono interferire con l'EMDA. Si procede quindi all'instillazione in vescica della soluzione che contiene 40 mg di MMC in 100 mL d'acqua bidistillata. L'elettrodo inserito nel catetere, a cui è assegnata una polarità positiva, e gli elettrodi dispersivi, a cui è assegnata una polarità negativa, sono quindi connessi al generatore di corrente. Il generatore di corrente progressivamente raggiunge il livello di corrente stabilita. La massima intensità di corrente è raggiunta entro 4-5 minuti ed il tempo totale di trattamento è di circa 25 minuti. Al completamento del trattamento il generatore si spegne automaticamente.

Gli effetti collaterali della somministrazione intravesicale di MMC con EMDA sono per lo più correlati al farmaco instillato. Tuttavia, a causa della corrente elettrica, i pazienti possono riferire formicolio, sensazione di bruciore e talvolta iperattività detrusoriale. Il catetere elettrodo, a causa del diametro (16 Fr) e della relativa rigidità, può talora provocare un lieve dolore durante l'inserimento in vescica.

Somministrazione intravesicale di Mitomicina-C con EMDA: studi clinici

Brausi et al in uno studio pilota hanno valutato gli effetti della somministrazione intravesicale di MMC/EMDA in pazienti con tumori della vescica di stadio Ta-T1 e grado G1-G2 (15). Durante la TUR sono state rimosse tutte le neoformazioni tranne una (lesione marker), la cui evoluzione è stata utilizzata per valutare l'efficacia del trattamento. I 28 pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti ad instillazioni intravesicali settimanali con MMC/DP 40 mg per 2 ore (n =13) o con MMC/EMDA 40 mg e 15 mA per 20 minuti (n =15) per 8 settimane. Una risposta completa al trattamento, vale a dire la regressione macroscopica ed istologica della lesione marker, è stata riportata in 5/12 pazienti (41.6%) del gruppo MMC/DP e in 6/15 pazienti (40%) del gruppo MMC/EMDA. Nei pazienti

responsivi al trattamento, il tasso di recidiva e l'intervallo libero da malattia sono stati rispettivamente del 60% e di 10.5 mesi nel gruppo MMC/DP e del 33% e di 14.5 mesi nel gruppo MMC/EMDA.

Un altro studio osservazionale, effettuato su pazienti con tumori della vescica non infiltranti la muscolare, ha riportato un ridotto tasso di recidiva dopo MMC/EMDA 40 mg e 15 mA per 20 minuti, una volta a settimana per 4 settimane ed ogni 3 mesi successivamente (16). Dopo un follow-up medio di 14 mesi 9/16 pazienti (56.6%) non hanno presentato recidive di malattia.

I risultati di entrambi questi studi, benché caratterizzati da un piccolo numero di pazienti e da un breve periodo di follow-up, suggeriscono che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA sembra essere superiore alla MMC/DP in termini di tasso di recidiva e intervallo libero da malattia.

Uno studio prospettico randomizzato, eseguito su pazienti con Tis, ha confrontato l'efficacia della somministrazione intravesicale di MMC/EMDA versus MMC/DP, utilizzando il BCG come trattamento di controllo (14). Dopo TUR 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 MMC/DP 40 mg per 60 minuti o MMC/EMDA 40 mg e 20 mA per 30 minuti o BCG 81 mg per 120 minuti. I pazienti non-responsivi sono stati sottoposti ad 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. I risultati dello studio hanno mostrato che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA è significativamente più efficace della MMC/DP in termini di remissioni complete e intervallo libero da malattia (Tab. III).

Più recentemente, in uno studio prospettico randomizzato, sono stati confrontati gli effetti della sommi-

TABELLA III - CONFRONTO DEI TASSI DI RISPOSTA E INTERVALLO LIBERO DA MALATTIA DOPO SOMMINISTRAZIONE INTRAVESICALE DI MITOMICINA-C PER DIFFUSIONE PASSIVA (MMC/DP) O ELETTROSTIMOLATA (MMC/EMDA) E BACILLUS DI CALMETTE-GUERIN (BCG) IN PAZIENTI CON CARCINOMA IN SITU DELLA VESCICA (14)

Follow-up	MMC/DP	MMC/EMDA	BCG	P value
Risposte complete a 3 mesi (%)	10/36 (28)	19/36 (53)	20/36 (56)	0.036
Risposte complete a 6 mesi (%)	11/36 (31)	21/36 (58)	23/36 (64)	0.012
Intervallo libero da malattia (mesi)	19.5	35	26	0.013

TABELLA IV - EFFICACIA DELLA SOMMINISTRAZIONE INTRAVESCICALE DI BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG) DA SOLO VERSUS LA SOMMINISTRAZIONE SEQUENZIALE DI BCG E MITOMICINA-C ELETTROSTIMOLATA (MMC/EMDA) IN PAZIENTI CON TUMORI DELLA VESCICA DI STADIO PT1 (17)

	BCG	BCG + MMC/EMDA	P value
Intervallo libero da malattia (mesi)	21	69	0.001
Recidiva (%)	57.9	41.9	0.001
Progressione (%)	21.9	9.3	0.004
Mortalità globale (%)	32.4	21.5	0.453
Mortalità cancro-specifica (%)	16.2	5.6	0.011

nistrazione intravesicale di BCG da solo con la somministrazione sequenziale di BCG e MMC/EMDA in pazienti con tumori della vescica di stadio T1 (17). Tutti i 212 pazienti arruolati nello studio sono stati classificati come ad alto rischio di recidiva e progressione di malattia. Dopo TUR 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 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 d'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. V). 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 della vescica (Tab. IV). Gli autori dello studio ipotizzano che la flogosi indotta dal BCG potrebbe aumentare la permeabilità della mucosa vescicale, così che la MMC possa raggiungere più facilmente, ed in concentrazioni più elevate, i tessuti bersaglio per esercitare con efficacia la sua attività antitumorale.

Conclusioni

La somministrazione intravesicale di MMC/DP, benché efficace si è dimostrata inadeguata nei pazienti

con tumori della vescica non infiltrati la muscolare ad alto rischio (11), nei quali peraltro l'efficacia terapeutica può essere ulteriormente compromessa dal più elevato rischio di recidiva e di progressione di malattia (1).

La somministrazione intravesicale di MMC/EMDA ha dimostrato di essere di facile applicazione, sicura ed efficace nei pazienti con tumori della vescica non infiltrati la tonaca muscolare. Gli studi di farmacocinetica, eseguiti in laboratorio (12, 13) e sui pazienti (14), hanno mostrato che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA 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'urotelio e la lamina propria sono esposti a quantità di farmaco più elevate.

I vantaggi che la somministrazione intravesicale di MMC/EMDA consente di ottenere sono potenzialmente significativi, e ciò deve essere preso in considerazione nel momento in cui si confrontano le caratteristiche ed i costi della somministrazione intravesicale di MMC/EMDA con la MMC/DP.

Attualmente, il BCG intravesicale è considerato il trattamento standard per i tumori della vescica non infiltranti la muscolare ad alto rischio, in quanto riduce in modo efficace sia la recidiva che la progressione di malattia (4). Un recente studio randomizzato, eseguito in pazienti con tumori della vescica di stadio T1, ha mostrato che la somministrazione sequenziale di BCG e MMC/EMDA, rispetto al solo BCG, si associa ad una minore incidenza di recidiva, progressione e mortalità per cancro della vescica (17). La possibilità che il BCG possa aumentare l'efficacia dell'attività della MMC contro i tumori della vescica di stadio Tis, T1 e d'alto grado, rappresenta un'importante nuova prospet-

tiva terapeutica. Tuttavia, altri studi clinici controllati sono necessari per confermare questi risultati e stabilire il ruolo della somministrazione intravesicale di MMC/EMDA nella gestione complessiva dei tumori della vescica non-infiltranti la tonaca muscolare.

Gli Autori dichiarano che la ricerca riportata nel loro lavoro è stata eseguita nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Indirizzo degli Autori:

Savino M. Di Stasi, M.D.
Dipartimento di Chirurgia/Urologia,
Università "Tor Vergata",
via Montpellier 1, 00133 Roma
sdistas@tin.it

Bibliografia

1. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303-14.
2. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol*. 1999; 162: 1697-701.
3. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL and 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: 1444-50.
4. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guèrin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trial. *J Urol* 2002; 168: 1964-70.
5. Dalton JT, Wientjes MG, Badalament RA, Drago JR, Au JL-S. Pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res* 1991; 51: 5144-52.
6. Schmittgen TD, Wientjes MG, Badalament RA, Au JL-S. Pharmacodynamics of mitomycin C in cultured human bladder tumors. *Cancer Res* 1991, 51: 3849-56.
7. Wientjes MG, Dalton JT, Badalament RA, Drago JR, Au JL-S. Bladder wall penetration of intravesical mitomycin C in dogs. *Cancer Res* 1991; 51: 4347-54.
8. Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC, Hassan F, Au JL-S. Penetration of mitomycin C in human bladders. *Cancer Res* 1993; 53: 3314-20.
9. Schmittgen TD, Weaver JM, Badalament RA, Wientjes MG, Klein EA, Young DC, Au JL-S. Correlation of human bladder tumor histoculture, proliferation and sensitivity to mitomycin C with tumor pathobiology. *J Urol* 1994; 152: 1632-6.
10. Wientjes MG, Badalament RA, Au JL. Use of pharmacologic data and computer simulations to design an efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993, 32: 255-62.
11. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 597-604.
12. 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: 875-80.
13. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, Dolci S, Navarra P, Vespasiani G, Stephen RL. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912-8.
14. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777-82.
15. Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, Rigatti P, Parma A, Mazza G, Vicini A, Stephen RL. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology* 1998; 51: 506-9.
16. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851-6.
17. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, Attisani F, De Carolis A, Capelli G, Vespasiani G, Stephen RL. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 43-51.

Giunto in redazione il 21.10.2008

Accettato il 21.11.2008