

Gemcitabine como tratamiento intravesical en cáncer superficial de vejiga de alto grado refractario a Bacilo Calmette-Guérin

Intravesical treatment with Gemcitabine for high grade superficial bladder cancer refractory to Calmette-Guérin Bacillus

Scorticati, Carlos; García, Andrés; Álvarez, Patricio; González Granda, Pablo; Mazza, Osvaldo
Servicio de Urología - Sección Oncología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" (UBA).

Introducción: El tratamiento complementario con Bacilo Calmette-Guérin (BCG) endovesical en el cáncer superficial de vejiga (CSV) de alto grado disminuye la probabilidad de recurrencia y es el único agente que ha demostrado su eficacia en disminuir la progresión tumoral. En aquellos pacientes BCG refractarios se ha evaluado (en estudios fase I y II) el uso de quimioterapia endovesical con Gemcitabine.

Objetivo: Evaluar los casos de CSV refractarios a BCG, a los cuales se les realizó esquema terapéutico endovesical con gemcitabine.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo observacional de 12 pacientes con antecedentes de CSV refractario a BCG, que fueron tratados entre enero de 2005 y abril de 2007 con gemcitabine endovesical.

Resultados: Todos los pacientes recibieron el esquema terapéutico propuesto de gemcitabine endovesical (inducción y mantenimiento). El seguimiento promedio de estos pacientes fue de 42,25 meses. Ocho pacientes (66,7%) presentaron buena respuesta a gemcitabine, sin recidiva tumoral. Cuatro pacientes (33,3%) presentaron recaída posterior a gemcitabine. El tiempo medio de recaída en estos pacientes fue de 32,75 meses. Tres de ellos presentaron progresión a carcinoma invasor. Siete pacientes (58%) presentaron efectos adversos relacionados con la administración de gemcitabine. La mayoría de los pacientes presentaron toxicidades grado 1 ó 2 y sólo un paciente presentó toxicidad grado 3.

Conclusión: El gemcitabine endovesical cumpliría con los requisitos para ser un agente alternativo en el manejo de los pacientes con CSV refractario a BCG. Si bien los resultados son alentadores, son necesarios estudios clínicos randomizados de fase III que contengan un mayor volumen de pacientes para validar estos resultados preliminares y recomendarlo como una terapia definitiva.

PALABRAS CLAVE: Cáncer superficial de vejiga, BCG refractario, gemcitabine endovesical.

Introduction: The complementary treatment with endovesical BCG in high grade superficial bladder cancer decreases the probability of recurrence and is the only agent that has proved efficacy in reducing tumor progression. At BCG refractory patients has been evaluated (in phase I and II) the use of endovesical chemotherapy with Gemcitabine.

Objective: To evaluate the treatment with endovesical gemcitabine in superficial bladder cancer refractory to BCG.

Material and methods: It performed an observational retrospective study of 12 patients with high risk superficial bladder cancer refractory to BCG, that were treated between January 2005 and April 2007 with endovesical gemcitabine.

Results: All the patients received the treatment with endovesical gemcitabine (induction and maintenance). The mean follow-up was 42.25 months. Eight patients (66.7%) had good response to gemcitabine, without recurrence. Four patients (33.3%) had recurrence after gemcitabine. The mean time to recurrence was 32.75 months. Three of them had progression to invasive carcinoma. Seven patients (58%) had adverse effects related to the administration of gemcitabine. Most of them had grade 1 or 2 toxicities and only one patient had a grade 3 toxicity.

Conclusion: Endovesical gemcitabine seems to fulfill with the requirements to be an alternative agent in the management of the patients with superficial bladder cancer refractory to BCG. While the results are encouraging, randomized phase III clinical studies are needed to validate these preliminary results and to recommend its use as a definitive therapy.

KEY WORDS: Superficial bladder cancer, BCG refractory, endovesical gemcitabine.

Aceptado en Abril de 2010
Conflicts of interest: ninguno

Accepted on April 2010
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email Scorticati, Carlos: taloscorti@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es la segunda causa de cáncer genitourinario en EE.UU., siendo la cuarta causa de cáncer en el hombre occidental¹.

Aproximadamente, el 75%-85% de los pacientes con cáncer de vejiga se presentan con la enfermedad confinada a la mucosa [estadio Ta/carcinoma *in situ* (CIS)] o submucosa (estadio T1)².

La probabilidad de recurrencia es de 31%-78% y de progresión de 1%-45% a 5 años en los tumores superficiales³. La resección transuretral de vejiga (RTU-V) es la principal herramienta de diagnóstico y tratamiento en el cáncer vesical. Es importante realizar una segunda RTU-V en tumores pT1 de vejiga de alto grado debido al riesgo de tumor residual (75%) y por la subestadificación (29%) después de la primera resección^{5,6,7}.

Aunque la RTU-V por sí misma puede erradicar tumores TaT1 completamente, puede haber una alta tasa de recidiva y progresar a cáncer músculo-invasor. La instilación de quimioterapia postquirúrgica disminuye el riesgo de recurrencia un 39% en pacientes TaT1 de bajo grado y tumor único⁸. Pero el tratamiento con quimioterapia intravesical no disminuye el riesgo de progresión⁹.

El tratamiento intravesical con BCG fue reportado por primera vez en 1976¹⁰. Después de este reporte inicial, se ha demostrado que el BCG disminuye la probabilidad de recurrencia y lo más importante es que es el único agente que ha demostrado su eficacia en disminuir la progresión tumoral. Esto es a costa del aumento de los efectos tóxicos, ya que sólo el 16% de los pacientes logran el mantenimiento de 3 años^{11,12,13}.

El Gemcitabine fue aprobado por primera vez por la FDA el 15 de mayo de 1996 y está aprobado para su uso en cáncer de mama, cáncer de pulmón no células pequeñas y cáncer de páncreas. Posteriormente, el 14 de julio de 2006, fue aprobado para cáncer de ovario metastásico.

El Gemcitabine es un análogo de las pirimidinas que ha comprobado su efectividad en una variedad de tumores sólidos. En cáncer de vejiga, asociado a cisplatino, ha mostrado igual efectividad para enfermedad metastásica que el esquema MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) pero con menor toxicidad y mejor tolerancia¹⁴.

Gemcitabine [2',2'-difluorodeoxicitidina (dFdC)], después de ser transportado a la célula, es metabolizado por la nucleósido kinasa a su metabolito activo

que es incorporado al DNA, causando inhibición de la progresión de la fase G1 a fase S; lo que hace que la célula entre en apoptosis. El medicamento es metabolizado de forma rápida a su forma inactiva [2',2'-difluorodeoxiuridina (dFdU)]¹⁵. Por lo tanto, tiene una alta depuración corporal. Por su peso molecular de 299,66 Da., menor que otros medicamentos usados de forma intravesical, es apto para este uso.

Los estudios *in vitro* de Kilani y cols., O'Donnell y cols.^{16,17,18} demostraron el efecto citotóxico de gemcitabine y determinaron la concentración apropiada para uso intravesical.

Cozzi y cols., Witjes y cols., Native y cols., Brocks y cols. en estudios preclínicos demostraron que dosis relativamente altas pueden ser administradas sin toxicidad órgano específica y con absorción sistémica insignificante¹⁹⁻²³.

Al menos 5 estudios de fase I fueron realizados para determinar cuál es la dosis óptima de tratamiento en el uso de gemcitabine intravesical en humanos²⁴⁻²⁸. En estos estudios se demostró que el uso de gemcitabine intravesical produce niveles plasmáticos bajos del medicamento y de su metabolito, y que el peso molecular de gemcitabine previene una absorción significativa en una vejiga intacta¹⁸.

La trombocitopenia y neutropenia (en un mismo paciente) fueron los dos únicos efectos tóxicos grado 3 demostrados en el estudio de Dalbagni y cols.²⁴ Sin embargo, en la mayoría de los trabajos sólo se reportan toxicidades grado 1 y 2 que fueron reversibles, no limitantes y rápidamente resueltas. Dosis mayores a los 2 g fueron problemáticas por la poca solubilidad del fármaco en altas dosis.

Los estudios con lesiones marcadas de vejiga representan un excelente modelo para probar la efectividad ablativa de un fármaco. Para realizar este tipo de estudios, generalmente después de una RTU-V, se deja una lesión *in situ* como patrón de referencia y posteriormente se instila la droga que queremos probar y se evalúa si la lesión desaparece o no²⁹. Gemcitabine ha mostrado respuesta completa (sin evidencia de tumor confirmado por histología y citología) en un 23,1% a 56%. Las respuestas más altas se lograron con dosis de 2 g de gemcitabine en 50 ml de solución salina^{30,31,32,33}. En estudios comparativos de lesiones marcadas con otras drogas intravesicales, la respuesta completa fue de 61,4% para BCG³⁴, 57,3% para mitomicina C³⁵, 66,7% para epirrubicina³⁵ y 46,2% para valrubicina³⁶ con o sin confirmación histológica de la respuesta terapéutica.

Pocos estudios fase II han probado la eficacia de gemcitabine intravesical como profilaxis de la recurrencia. Bartoletti y cols. estudiaron a 116 pacientes con carcinoma urotelial de vejiga en estadio Ta, T1 o CIS por confirmación histológica que recibieron 2 g de gemcitabine, 1 vez por semana durante 6 semanas, después de RTU-V. En el grupo de riesgo intermedio, 21 de 81 pacientes (25,9%) tuvieron recurrencia después de 1 año de seguimiento (2 de ellos con progresión). En el grupo de alto riesgo, 27 de 35 pacientes (77,1%) tuvieron recurrencia (5 de ellos con progresión). El tratamiento fue más eficaz en los pacientes que tuvieron pTa que en aquellos que tuvieron pT1 y cuando los pacientes no habían recibido previamente otro tratamiento intravesical³⁷.

Hasta la fecha, no hay estudios fase III para gemcitabine intravesical.

Pacientes refractarios a BCG

Los pacientes que fallan al BCG son un desafío para el urólogo. El único medicamento intravesical aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes que fallan al BCG es la valrubicina, un análogo semisintético de la doxorubicina³⁸. Un estudio multiinstitucional mostró una respuesta completa del 21% con la administración semanal de valrubicina, con una probabilidad libre de enfermedad de 13% después de un año³⁹.

Bassi y cols.⁴⁰ trataron 9 pacientes con diagnóstico de CIS refractario a BCG, con gemcitabine intravesical. En 4 pacientes se reportó RC (44%) y presentaron un intervalo libre de enfermedad de 7 a 33 meses.

Dalbagni y cols. trataron 30 pacientes refractarios a BCG, con gemcitabine. En 15 de los pacientes (50%) se obtuvo RC. De estos pacientes, 12 presentaron recurrencia con una media de 3,6 meses⁴¹.

Gunelli y cols. trataron 40 pacientes con cáncer de vejiga superficial TaG3 o T1 G1-G3 que no obtuvieron respuesta con BCG. Lograron una respuesta completa en el 65% de los pacientes y el seguimiento fue de 28 meses⁴².

Mohanty y cols. trataron a 35 pacientes refractarios a BCG. El seguimiento fue por 18 meses y reportaron que 21 pacientes (60%) no tuvieron recurrencia tumoral, 11 pacientes (31,4%) presentaron recurrencia tumoral y 3 pacientes (8,75%) presentaron progresión tumoral⁴³.

OBJETIVO

Evaluar los casos de cáncer de vejiga superficial refractarios a BCG, a los cuales se les realizó esquema terapéutico endovesical con gemcitabine.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de 12 pacientes con antecedente de cáncer de vejiga superficial de alto riesgo, refractario a BCG según la definición de la European Association of Urology², que fueron tratados entre enero de 2005 y abril de 2007 con gemcitabine endovesical. Estos pacientes eran de alto riesgo quirúrgico por su edad avanzada o por sus antecedentes clínicos, o no deseaban ser llevados a cistectomía radical en primera instancia.

Todos los pacientes debían tener confirmación histopatológica del tumor y una RTU-V completa antes del tratamiento.

El esquema terapéutico de gemcitabine endovesical utilizado fue de 2 g diluidos en 50 cc de solución salina normal al 0,9%, retenido en vejiga durante 2 horas. La aplicación consistió en una inducción de una dosis por semana durante 6 semanas y un mantenimiento de una dosis por mes durante 12 meses.

A los pacientes que progresaban a carcinoma urotelial músculo-invasor se les ofrecía una terapéutica con intento curativo.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes al momento de recibir gemcitabine fue de 74 años (rango 58 a 83 años). Diez pacientes eran hombres (83,3%) y dos pacientes eran mujeres (16,7%).

Los pacientes tenían antecedente de carcinoma urotelial de vejiga superficial de alto grado (pT1G3) al momento de iniciar el tratamiento, evaluado por el mismo equipo de anatomopatólogos, y se les había realizado múltiples RTU-V. En cuatro pacientes (33%) existía carcinoma *in situ* concomitante.

Los doce pacientes habían recibido esquema de BCG endovesical. Seis de ellos recibieron esquema completo de LAMM⁴⁴ pero, posteriormente, presentaron recaída tumoral. Los otros seis recibieron dos ciclos de inducción de BCG pero no hubo respuesta, por lo cual se consideraron BCG refractarios. A seis de los pacientes (50%) se les había administrado mitomicina C previo a BCG, ya que habían debutado con un tumor de bajo grado. En todos los casos se administró gemcitabine endovesical.

Número de RTU-V	Pacientes (%)	Número de lesiones	Pacientes (%)	Tamaño de lesión	Pacientes (%)
3	3 (26%)	1	5 (42%)	<1 cm	2 (16%)
4	2 (16%)	2	3 (25%)	1 cm	6 (52%)
5	2 (16%)	3	3 (25%)	2 cm	1 (8%)
6	2 (16%)	4	1 (8%)	3 cm	2 (16%)
7	3 (26%)			4 cm	1 (8%)

Tabla 1.

El promedio de RTU-V (Tabla 1) realizadas fue de 5 (rango de 3 a 7) y el promedio del número de lesiones halladas en la última RTU-V fue de 2 (rango de 1 a 4). El promedio del tamaño de las lesiones halladas en esta RTU-V, previa a la aplicación de gemcitabine, fue de 1,58 cm (rango de 0,5 a 4 cm).

Todos los pacientes recibieron el esquema terapéutico propuesto de gemcitabine endovesical (inducción y mantenimiento). El seguimiento promedio de estos pacientes fue de 42,25 meses (rango de 31 a 58 meses).

Ocho pacientes (66,7%) presentaron buena respuesta a gemcitabine, sin recidiva tumoral. Cuatro pacientes (33,3%) presentaron recaída posterior a gemcitabine. El tiempo medio de recaída en estos pacientes fue de 32,75 meses. Tres de ellos presentaron progresión a carcinoma invasor; a dos se les realizó cistoprostatectomía radical y al restante se le efectuó radioterapia más quimioterapia. Los dos pacientes intervenidos quirúrgicamente

fueron estadificados como pT3N0M0 y tuvieron un seguimiento de 24 y 28 meses, respectivamente. El paciente que recibió radioterapia más quimioterapia fue estadificado como T2NxMx y tuvo un seguimiento de 34 meses.

La supervivencia cáncer-específica es del 100% y la supervivencia global de estos pacientes es del 83,3%. Dos de ellos (16,7%) fallecieron por neumonía y por infarto agudo de miocardio, respectivamente.

Siete pacientes (58%) presentaron efectos adversos relacionados con la administración de gemcitabine (Tabla 2). La mayoría de los pacientes presentaron toxicidades grado 1 ó 2 y sólo un paciente presentó toxicidad grado 3 (trombocitopenia). Todos los efectos tóxicos desaparecieron sin ninguna intervención y sin dejar efectos permanentes sobre el paciente. Los síntomas irritativos urinarios bajos (en 5 pacientes) fueron los más comunes, seguidos de la hematuria (4 pacientes).

Paciente	Efectos adversos
1	Trombocitopenia – Hematuria
2	Hematuria – Disuria
3	Hematuria – Náuseas
4	Urgencia miccional – Náuseas
5	Balanopostitis – Urgencia miccional – Náuseas – Anemia
6	Urgencia miccional – Infección urinaria
7	Urgencia miccional – Hematuria

Tabla 2.

DISCUSIÓN

Los datos farmacocinéticos obtenidos de diferentes estudios *in vitro* y en animales demuestran claramente que la absorción sistémica de gemcitabine intravesical es mínima y transitoria. Por otra parte, diferentes estudios fase I demostraron que el uso intravesical de gemcitabine produce niveles plasmáticos bajos de esta droga y su metabolito. Por tal motivo, es poco probable que produzca eventos adversos, clínicamente significativos, al utilizar las dosis habituales. La mayoría de los autores sólo reportan eventos adversos de baja toxicidad.

La dosis de gemcitabine endovesical de 2 g diluidos en 50 cc de solución salina al 0,9% está bien probada y mostró niveles adecuados de seguridad. Esta fue la dosis que utilizamos en nuestros pacientes, con una inducción de una dosis por semana durante seis semanas y un mantenimiento de una dosis mensual durante un año.

Recientes estudios que median la eficacia ablativa de gemcitabine endovesical, mostraron una respuesta completa del 23% al 56%, según los diferentes autores.

Basado en los hallazgos experimentales y en las propiedades farmacocinéticas favorables de gemcitabine, el rol de su uso endovesical en aquellos pacientes con CSV refractarios a BCG pareciera ser factible, con un buen índice de respuesta terapéutica.

En los pacientes refractarios a BCG, los estudios de Bassi⁴⁰, Dalbagni⁴¹, Gunelli⁴² y Mohanty⁴³ describen una respuesta completa a gemcitabine del 44%, 50%, 60% y 65%, respectivamente.

En nuestro grupo se presentó un 66,7% de pacientes libres de recurrencia o progresión, mientras que el 11% presentó recurrencia y el 22% progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El gemcitabine endovesical parecería cumplir con los requisitos para ser un agente alternativo en el manejo de los pacientes con cáncer superficial de vejiga refractario a BCG, ya que los efectos adversos parecen ser menores.

Es una terapéutica adicional a los pacientes que desean conservar su vejiga y han fallado a otros medicamentos.

Hay que tener en cuenta que nuestra experiencia terapéutica encuadra dentro de los estudios fase II y que el número de pacientes es relativamente bajo para recomendarlo como una terapia definitiva.

Si bien los resultados son alentadores, son necesarios estudios clínicos randomizados de fase III que

contengan un mayor volumen de pacientes para validar estos resultados preliminares.

Así mismo, queda abierta la posibilidad de investigación en los tumores superficiales de vejiga tanto T1 de bajo grado y T1 de alto grado sin manejo previo con BCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, y cols. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:71-96.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J. Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. *European Association of Urology* 2009.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, y cols. 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. Kaufman D, Shipley W, Feldman A. Bladder cancer. *Lancet* 2009; 374:239-49.
5. Herr H. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* July 1999; 162:74-76.
6. Divrik T, Yildirim U, y cols. Is a Second Transurethral Resection Necessary for Newly Diagnosed pT1 Bladder Cancer? *J Urol.* April 2006; 175:1258-1261.
7. Cheng L, Neumann R, Weaver A, Chevillie J, Leibovich B, y cols. Grading and Staging of Bladder Carcinoma in Transurethral Resection Specimens. Correlation With 105 Matched Cystectomy Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2000; 113:275-279.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, y cols. 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.* June 2004; 171:2186-2190.
9. Pawinski A, Sylvester R, Kurth H, Boufflioux C, Van der Meijden A, Bijnens L. A combined analysis of European 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*. December 1996; 156:1934-1941.
10. Morales A, Eidinger D, Bruce W. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. February 2002; 167:891-894.
 11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002; 168:1964-1970.
 12. Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol*. 1998; 82:213-223.
 13. Manoharan M, Soloway y cols. Optimal Management of the T1G3 Bladder Cancer. *Urol Clin N Am*. 2005; 32:133-145.
 14. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts J, Dogliotti L, Oliver T, y cols. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol*. September 2000; 17(17):3068-3077.
 15. Eli Lilly and Company. GEMZAR® (Gemcitabine HCl) for injection description. 1996.
 16. Kilani RT, Tamimi Y, Karmali S, y cols. Selective cytotoxicity of gemcitabine in bladder cancer cell lines. *Anticancer Drugs* 2002; 13:557-566.
 17. O'Donnell MA, Evanoff D, Luo Y, y cols. Studies on gemcitabine as an intravesical agent for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2003; 169 (Suppl):508.
 18. Kees Hendricksen & J. Alfred Witjes. Intravesical gemcitabine: an update of clinical results. *Curr Op Urol*. 2006, 16:361-366.
 19. Cozzi PJ, Bajorin DF, Tong W, y cols. Toxicology and pharmacokinetics of intravesical gemcitabine: a preclinical study in dogs. *Clin Cancer Res*. 1999; 5:2629-2637.
 20. Kroep JR, Giaccone G, Voorn DA, y cols. Gemcitabine and paclitaxel: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in patients with nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2190-2197.
 21. Witjes JA, Vriesema JL, van der Heijden AG, y cols. Pharmacokinetics of intravesical gemcitabine: a preclinical study in pigs. *Eur Urol*. 2003; 44:615-619.
 22. Native O, Dalal E, Laufer M, y cols. Antineoplastic effect of gemcitabine in an animal model of superficial bladder cancer. *Urology* 2004; 64:845-848.
 23. Brocks CP, Buttner H, Bohle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005; 174:1115-1118.
 24. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, y cols. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3193-3198.
 25. Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP, y cols. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol*. 2003; 21:697-703.
 26. Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JL, y cols. Intravesical gemcitabine: a phase 1 and pharmacokinetic study. *Eur Urol*. 2004; 45:182-186.
 27. De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, y cols. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int*. 2004; 93:491-494.
 28. Palou J, Carcas A, Segarra J, y cols. Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 2004; 172:485-488.
 29. Van der Meijden AP, Hall RR, Kurth KH, y cols. Phase II trials in Ta, T1 bladder cancer. The marker tumor concept. *Br J Urol*. 1996; 77:634-637.
 30. Gontero P, Casetta G, Maso G, y cols. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol*. 2004; 46:339-343.
 31. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, y cols. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: phase I-II study on marker lesions. *Urology* 2005; 65:65-69.

32. Gardmark T, Carringer M, Beckman E, Malmstrom PU. Randomized phase II marker lesion study evaluating effect of scheduling on response to intravesical gemcitabine in recurrent stage Ta urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2005; 66:527-530.
33. Campodonico F, Canepa G, Capponi G, y cols. Intravesical gemcitabine in recurrent superficial bladder carcinoma: preliminary results on ablative efficacy and tolerability. *Anticancer Res.* 2005; 25:2381-2384.
34. Mack D, Holtl W, Bassi P, y cols. The ablative effect of quarter dose bacillus Calmette-Guérin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol.* 2001; 165:401-403.
35. Bono AV, Hall RR, Denis L, y cols. Chemoresection in Ta-T1 bladder cancer. Members of the EORTC Genito-Urinary Group. *Eur Urol.* 1996; 29:385-390.
36. Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, y cols. The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer – a marker lesion study. *Eur Urol.* 2001; 39:643-647.
37. Bartoletti R, Cai T, Gacci M, y cols. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66:726-731.
38. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol.* 2006; 49:790-797.
39. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R y cols. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guérin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* March 2000; 163:761-767.
40. Bassi P, De Marco V, Tavolini IM, y cols. Pharmacokinetic study of intravesical gemcitabine in carcinoma in situ of the bladder refractory to bacillus Calmette-Guérin therapy. *Urol Int.* 2005; 75:309-313.
41. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, y cols. Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine in Bacillus Calmette-Guérin-Refractory Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2729-34.
42. Gunelli R, Bercovich E, Nanni O, Ballardini M y cols. Activity of endovesical gemcitabine in BCG-refractory bladder cancer patients: a translational study. *Br J Cancer* 2007; 97:1499-1504.
43. Mohanty NK, Nayak R, Vasudeva P, y cols. Intravesical gemcitabine in management of BCG refractory superficial TCC of urinary bladder—our experience. *Seminars and Original Investigations. Urol Oncol.* 2008; 26: 616-619.
44. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, y cols. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ TCC of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol.* 2000; 163:1124.