



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



# Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie



*French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Bladder cancer*

M. Rouprêt<sup>a,b,\*</sup>, Y. Neuzillet<sup>a,c</sup>, G. Pignot<sup>a,d</sup>,  
E. Compérat<sup>a,e</sup>, F. Audenet<sup>a,f</sup>, N. Houédé<sup>a,g</sup>,  
S. Larré<sup>a,h</sup>, A. Masson-Lecomte<sup>a,i</sup>, P. Colin<sup>a,j</sup>,  
S. Brunelle<sup>a,k</sup>, E. Xylinas<sup>a,l</sup>, M. Roumiguié<sup>a,m</sup>,  
A. Méjean<sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe vessie, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

<sup>b</sup> Sorbonne université, GRC n° 5, ONCOTYPE-URO, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 75013 Paris, France

<sup>c</sup> Service d'urologie, hôpital Foch, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 92150 Suresnes, France

<sup>d</sup> Service de chirurgie oncologique 2, institut Paoli-Calmettes, 13008 Marseille, France

<sup>e</sup> Service d'anatomie pathologique, hôpital Tenon, HUEP, Sorbonne université, GRC n° 5, ONCOTYPE-URO, 75020 Paris, France

<sup>f</sup> Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP–HP, 75015 Paris, France

<sup>g</sup> Département d'oncologie médicale, CHU Caremaux, Montpellier université, 30000 Nîmes, France

<sup>h</sup> Service d'urologie, CHU de Reims, Reims, 51100 France

<sup>i</sup> Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, université Paris-Diderot, 75010 Paris, France

<sup>j</sup> Service d'urologie, hôpital privé de la Louvière, 59800 Lille, France

<sup>k</sup> Service de radiologie, institut Paoli-Calmettes, 13008 Marseille, France

<sup>l</sup> Service d'urologie de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, université Paris-Descartes, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

<sup>m</sup> Département d'urologie, CHU Rangueil, Toulouse, 31000 France

Reçu le 23 juillet 2018 ; accepté le 30 juillet 2018

Disponible sur Internet le 23 octobre 2018

\* Auteur correspondant. Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Adresse e-mail : [morgan.roupret@aphp.fr](mailto:morgan.roupret@aphp.fr) (M. Rouprêt).

**MOTS CLÉS**

Carcinome urothélial ;  
Vessie ;  
Cytologie urinaire ;  
Tumeurs de la vessie ;  
Cancer ;  
BCG ;  
Cystectomie ;  
Survie

**Résumé**

*Objectif.* – Proposer une mise à jour des recommandations dans la prise en charge des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) et infiltrant le muscle vésical (TVIM).

*Méthodes.* – Une revue systématique (Medline) de la littérature de 2015 à 2018 a été conduite par le ccAFU concernant les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance des TVNIM et TVIM, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

*Résultats.* – Le diagnostic de TVNIM (Ta, T1, CIS) se fait après une résection tumorale complète et profonde. L'utilisation de la fluorescence vésicale et l'indication d'un second look (4 à 6 semaines) contribuent à améliorer le diagnostic initial. Le risque de récurrence et/ou progression tumorale est évalué en utilisant le score EORTC. La stratification des patients en faible, intermédiaire et haut risque permet de proposer le traitement adjuvant : instillations endovésicales de chimiothérapie (postopératoire immédiate, schéma d'attaque) ou de BCG (schéma d'attaque et d'entretien), voire l'indication d'une cystectomie pour les patients résistant au BCG. Le bilan d'extension d'une TVIM repose sur l'uro-scanner couplé au scanner thoracique. L'IRM pelvienne multiparamétrique peut être une alternative. La cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu est le traitement de référence des TVIM non métastatiques. Elle doit être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine chez les patients en bon état général avec une fonction rénale satisfaisante. Une entérocystoplastie est proposée chez l'homme et la femme en l'absence de contre-indications et lorsque la recoupe urétrale est négative à l'examen extemporané ; sinon l'urétérostomie cutanée transiléale est le mode de dérivation urinaire recommandé. L'inclusion de tous les patients dans un protocole de RAAC (récupération améliorée après chirurgie) est recommandée. Pour les TVIM métastatiques, une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (GC ou MVAC) est recommandée, si l'état général (PS > 1) et la fonction rénale (clairance > 60 mL/min) l'autorisent (50 % seulement des cas). En deuxième ligne de traitement, l'immunothérapie par pembrolizumab a démontré un bénéfice en survie globale.

*Conclusion.* – Cette actualisation des recommandations françaises doit contribuer à améliorer non seulement la prise en charge des patients, mais aussi le diagnostic et la décision thérapeutique des TVNIM et TVIM.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**KEYWORDS**

Urothelial carcinoma;  
Bladder;  
Cytology;  
Bladder neoplasms;  
Cancer;  
BCG;  
Cystectomy;  
Survival

**Summary**

*Objective.* – To propose updated French guidelines for non-muscle invasive (NMIBC) and muscle-invasive (MIBC) bladder cancers.

*Methods.* – A Medline search was achieved between 2015 and 2018, as regards diagnosis, options of treatment and follow-up of bladder cancer, to evaluate different references with levels of evidence.

*Results.* – Diagnosis of NMIBC (Ta, T1, CIS) is based on a complete deep resection of the tumor. The use of fluorescence and a second-look indication are essential to improve initial diagnosis. Risks of both recurrence and progression can be estimated using the EORTC score. A stratification of patients into low, intermediate and high risk groups is pivotal for recommending adjuvant treatment: instillation of chemotherapy (immediate post-operative, standard schedule) or intravesical BCG (standard schedule and maintenance). Cystectomy is recommended in BCG-refractory patients. Extension evaluation of MIBC is based on contrast-enhanced pelvic-abdominal and thoracic CT-scan. Multiparametric MRI can be an alternative. Cystectomy associated with extended lymph nodes dissection is considered the gold standard for non-metastatic MIBC. It should be preceded by cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in eligible patients. An orthotopic bladder substitution should be proposed to both male and female patients with no contraindication and in cases of negative frozen urethral samples; otherwise transileal ureterostomy is recommended as urinary diversion. All patients should be included in an Early Recovery After Surgery (ERAS) protocol. For metastatic MIBC, first-line chemotherapy using platinum is recommended (GC or MVAC), when performance status (PS < 1) and renal function (creatinine clearance > 60 mL/min) allow it (only in 50% of cases). In second line treatment, immunotherapy with pembrolizumab demonstrated a significant improvement in overall survival.

*Conclusion.* – These updated French guidelines will contribute to increase the level of urological care for the diagnosis and treatment for NMIBC and MIBC.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	

## Introduction

La dénomination TVNIM est utilisée pour les tumeurs de vessie (TV) n'infiltrant pas le muscle et celle de TVIM en cas d'infiltration tumorale du detrusor. La classification TNM 2017 fait référence (Tableau 1) [1].

Recommandations pour la classification des TV	Grade
Le stade des tumeurs doit être défini selon la classification TNM 2017	
Le terme « tumeur superficielle de vessie » ne doit plus être utilisé	

## Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM)

### Primo diagnostic

#### Modalités diagnostiques

#### Épidémiologie – facteurs de risque

Une TV est diagnostiquée ou traitée dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et elles apparaissent après 60 ans dans la majorité des cas [2,3]. En France, cette pathologie, avec 12 305 nouveaux cas estimés en 2015 dont 80 % chez l'homme, occupe la 4<sup>e</sup> place en incidence et 7<sup>e</sup> rang des décès tous cancers confondus (InVs 2015) et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate. Les TV sont responsables de 3 % des décès par cancer. Leur incidence est en augmentation d'environ 1 % par an, avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme.

La prévention des TV repose sur la lutte active contre son principal facteur de risque, l'intoxication tabagique [4–6]. La sédentarité, le syndrome métabolique et des apports hydriques supérieur à 2 litres/jour ont également été associés à une augmentation du risque de TV [7–9]. Dans une population à risque de TV du fait d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé, les recommandations de la Société française de médecine du travail, en collaboration avec la Société française du cancer et l'Association française d'urologie préconisent de mettre en place les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérigène vésical. Le protocole de surveillance médicale proposé est résumé dans l'algorithme de la Fig. 1 .

**Tableau 1** Classification TNM des tumeurs de la vessie.

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - carcinome in situ	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculature	TVIM
pT2a	Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	
pT2b	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	
pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
pT3a	Atteinte microscopique	
pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale	
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus	
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale	

N : ganglions lymphatiques régionaux ; Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N0 : pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N2 : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N3 : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s) ; M : métastases à distance ; M0 : absence de métastase à distance ; M1 : métastase(s) à distance.

Stratégie de surveillance médicale pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie					
Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque TRÈS ÉLEVÉ (RR ou OR ou SMR > 5)* ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés		Groupe de travailleurs à risque ÉLEVÉ (2 < RR ou OR ou SMR ≤ 5)*		Groupe de travailleurs à risque MODÉRÉ (1 < RR ou OR ou SMR ≤ 2)*
Durée d'exposition	≥ 1 an	< 1 an	≥ 1 an	< 1 an	
Surveillance	RECOMMANDÉE (dans tous les cas)	PROPOSÉE (au cas par cas)		NON RECOMMANDÉE (en l'état actuel des performances des tests disponibles)	
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans				
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire				

Figure 1. Stratégie de surveillance médicale pour les professionnels à risque de TV.

### Symptômes

L'hématurie macroscopique, souvent terminale, est le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 4 à 20 % des cas [1,10] (niveau de preuve 4).

### Bilan d'extension

#### Endoscopie diagnostique

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie sous anesthésie locale. Il est possible de dépister et traiter ou de ne pas dépister les bactériuries avant une cystoscopie diagnostique (niveau de preuve 3) [11]. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [1]. La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale (niveau de preuve 3). Lorsque le patient est adressé avec une échographie décrivant une TV, la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique est optionnelle. L'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par hexaminolévulinate ou de l'imagerie en bandes spectrales étroites (Narrow-Band Imaging) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>) et plus particulièrement du carcinome in situ [12–14]. Dans le cas de la fluorescence, le gain est cependant moindre lors d'une fibroscopie qu'avec l'emploi d'un endoscope rigide (niveau de preuve 3). L'intérêt de son uti-

lisation au cours de l'endoscopie diagnostique initiale n'est pas démontré dans la mesure où la résection endoscopique de tumeur de vessie (RTUV) sera elle-même faite en fluorescence.

#### Échographie de l'appareil urinaire

L'échographie de l'appareil urinaire est réalisée avec une sonde abdominale de type curviligne (2–5 MHz). Elle est principalement réalisée dans le cadre d'un bilan d'hématurie et dans cette indication une étude portant sur 1007 patients a montré une Se = 63 % et une Sp = 99 % pour la détection des tumeurs urothéliales vésicales [15]. Les performances de cet examen dépendent du morphotype du patient, de l'état de la réplétion vésicale et de l'expérience de l'opérateur, une échographie normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic et incite à compléter le bilan par une cystoscopie (niveau de preuve 3).

#### Examen tomодensitométrique (TDM) : uro-TDM

Il étudie l'ensemble de l'appareil urinaire par plusieurs acquisitions réalisées avant et après injection de produit de contraste et comporte obligatoirement une étude à la phase excrétoire de l'élimination du produit de contraste. Il n'y a actuellement pas de consensus sur les protocoles d'acquisition notamment sur la question de la double injection de produit de contraste (split bolus) qui permet de diminuer le nombre d'acquisitions et par conséquent l'irradiation de l'examen.

Il est indiqué dans les bilans d'hématurie et dans les bilans de tumeur urothéliale avérée présentant un risque

ou une suspicion d'infiltration musculaire et/ou un risque significatif d'atteinte des voies excrétrices supérieures : localisation trigonale [16], cytologie de haut grade, atteinte vésicale volumineuse ou multifocale (niveau de preuve 2).

Les performances de l'uro-TDM pour la détection des lésions urothéliales vésicales varient selon les études avec des Se = 64–95 % et Sp = 83–99 % [17–23].

### **Imagerie par résonance magnétique (IRM) : uro-IRM**

L'uro-IRM est une alternative intéressante à l'uro-TDM notamment en cas de contre-indication dans la mesure où elle permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire. Idéalement réalisée avant toute résection, son intérêt particulier réside dans la contribution des séquences d'imagerie fonctionnelle de perfusion (DCE) et de diffusion (DWI) qui améliorent de façon significative les performances de l'examen [24–28] (niveau de preuve 3). Une méta-analyse a montré que la séquence DWI à elle seule présente des performances diagnostiques de Se = 95 % et Sp = 85 % pour la détection des lésions vésicales [29]. Concernant la stadification locale (T) : 2 méta-analyses récentes ont montré des Se de 90 et 92 % et des Sp de 87 et 88 % pour faire la différence entre TVNIM et TVIM [30,31].

### **Cytologie urinaire**

La cytologie urinaire est, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM, notamment de haut grade. La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade (avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS [1] mais a une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade (niveau de preuve 2). Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire [32]. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur.

Depuis Décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [33]. La nécessité d'une terminologie consensuelle pour les résultats de cytologie urinaire était devenue indispensable, notamment car les termes de cytologie positive ou négative sont insuffisants. La terminologie suivante doit être employée (classification de PARIS système 2015) :

- matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause) ;
- cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade) ;
- présence de cellules urothéliales atypiques ;
- présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade ;
- carcinome urothélial de haut grade ;
- néoplasie urothéliale de bas grade ;
- autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions).

<b>Recommandations : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire</b>		
<b>Résultat de la cytologie</b>	<b>Conduite à tenir (niveau de preuve 4)</b>	<b>Grade</b>
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Refaire une cytologie urinaire dans des meilleures conditions	
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Pas de modification de la prise en charge	
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection p.ex. polymavirus, inflammation) et refaire une cytologie urinaire dans 6 mois	
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une TV	
Carcinome urothélial de haut grade		
Néoplasie urothéliale de bas grade		

### **Marqueurs urinaires**

Aucun marqueur urinaire n'est actuellement recommandé pour une utilisation diagnostique en pratique clinique [34].

<b>Recommandations : diagnostic pré-opératoire</b>	<b>Grade</b>
Faire une cystoscopie diagnostique en cas de symptômes évocateurs d'une TV	
Faire un uro-TDM avant la RTUV lorsque la cystoscopie révèle des tumeurs multiples et/ou trigonales ou lorsque l'examen clinique suspecte une TVIM	
Faire une cytologie urinaire systématique pour détecter des lésions de haut grade	
Proposer une uro-TDM en 1 <sup>ère</sup> intention dans le bilan d'une hématurie macroscopique	

## Résection transurétrale de vessie (RTUV) initiale

### Principes techniques et critères qualitatifs de la RTUV

Le diagnostic de la TV dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un ECBU afin d'éliminer une infection urinaire [11]. La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile). La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor) (niveau de preuve 2). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [1]. La RTUV doit être faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant du détrusor sous-jacent pour permettre une meilleure analyse tumorale et potentiellement, améliorer la qualité de la résection (niveau de preuve 3) [35]. Deux méta-analyses récentes ont évalué l'intérêt de la résection monobloc. La première, portant sur 7 études dont 1 prospective et randomisée, a montré une réduction de la durée de sondage et d'hospitalisation et une réduction du risque de récurrence à 2 ans associés à la résection monobloc [36]. La seconde méta-analyse, incluant 22 études dont 2 prospectives et randomisées, a montré que pour des tumeurs  $\leq 3$  cm, la résection monobloc améliorerait la qualité du prélèvement chirurgical et pourrait améliorer l'exhaustivité de la résection, sans en modifier la morbidité [37]. Le bénéfice attendu sur la réduction du risque de récurrence tumorale n'a pas pu être démontré au travers des résultats disponibles dans cette méta-analyse (niveau de preuve 2). La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire [38] (niveau de preuve 3). Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de carcinome in situ associé est très faible (< 2 %) (niveau de preuve 2). Elles sont en revanche indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un carcinome in situ. Une étude de phase III comparant une irrigation continue de sérum physiologique à un débit de 2000 mL/h la première heure puis 1000 mL/h pendant 2 heures et 500 mL/h jusqu'à la 18<sup>e</sup> heure à une IPOP de MMC n'a pas mis en évidence de différence de l'effet prophylactique vis-à-vis de la récurrence des TVNIM de risque faible et intermédiaire [39] (niveau de preuve 2).

### Utilisation de la luminofluorescence vésicale

Deux méta-analyses des données globales de respectivement 14 essais de phase II et 4 essais de phase III et une étude rétrospective ont été rapportées par Chou et al. [40] et Gakis et al. [41] et ont été poolées par Tran et al. pour les autorités de santé Canadienne [42]. Elles montrent une réduction significative de 38 %, 24 % et 25 % du risque de récurrence à 3, 12 mois et au-delà de 12 mois respectivement avec l'hexaminolévélinat. Le niveau de preuve était faible en raison des biais de performance des publications. Une réduction de 49 % du risque de progression vers une TVIM a été rapportée avec un niveau de preuve modéré (niveau de preuve 2). Ces méta-analyses ne permettaient pas de défi-

nir les caractéristiques des tumeurs des patients chez qui l'hexaminolévélinat a apporté une réduction de la survie sans récurrence et/ou sans progression.

La méta-analyse des données brutes de 9 études sur l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévélinat a montré un bénéfice pour [43] :

- la détection des lésions tumorales (pTa, pT1) lors des toutes les premières RTUV (sauf en cas de tumeur unifocale < 3 cm avec cytologie urinaire normale) (niveau de preuve 2) ;
- la détection des lésions de CIS (notamment lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire) (niveau de preuve 2).

Lorsqu'elle est disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévélinat est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de TVNIM pour la recherche de CIS primitif (niveau de preuve 2). Une étude de coût-efficacité appliquée au système français a mis en évidence un gain QALY (indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie) à l'utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévélinat dès la première RTUV de toute TVNIM [44].

### Utilisation du Narrow-Band Imaging (NBI) pendant la RTUV

La méta-analyse des résultats de 6 études sur l'utilisation de la magnification optique par NBI lors de la RTUV a montré un bénéfice pour réduire le risque de récurrence tumorale à 3 mois, 1 et 2 ans [45] (niveau de preuve 2). La qualité des données issues de ces études ne permettait pas de définir quels patients bénéficient de la résection avec NBI et la méthodologie des 5 essais randomisés inclus dans la méta-analyse induit des biais en faveur d'une meilleure détection tumorale dans les bras traités avec NBI.

### Instillation postopératoire précoce de mitomycine C (IPOP)

Après la RTUV, IPOP de Mitomycine C (MMC) est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre-indications (hématurie et perforation vésicale) (niveau de preuve 2) [46]. Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice-risques pour le patient. L'IPOP doit être réalisée idéalement dans les 2 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV (niveau de preuve 2). Une alcalinisation urinaire est nécessaire. Elle diminuerait ainsi le risque de récurrence tumorale à 1 et 5 ans de 35 % et 14 % respectivement [47]. La méta-analyse des données individuelles de 2278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de MMC, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction de 32 % du risque de récurrence ultérieure après la première résection de primo-diagnostic de TVNIM dont le score EORTC est < 5, soit [47] :

- au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG $\leq$ 2 ou T1G1 ;
- une tumeur unique  $\leq 3$  cm et supposément pTaG $\leq$ 2 ou T1G1 ;
- une IPOP de mitomycine C est recommandée après la première résection de primo-diagnostic de TVNIM, lorsque la

cytologie urinaire pré opératoire a éliminé une tumeur de haut grade (niveau de preuve 1).

## RTUV de réévaluation

Une RTUV de réévaluation systématique (dite de « second look ») dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandée en cas :

- de tumeur de stade pT1 ;
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale (sauf en cas de pTa de bas grade).

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récives et de retarder la progression de la tumeur (niveau de preuve 2) [48,49].

Recommandations : RTUV primodiagnostic	Grade
Faire une analyse de l'ensemble des prélèvements de la RTUV pour le diagnostic de TV: stade, grade et histologie.	
Faire une résection tumorale en monobloc, emportant du détrusor sous-jacent pour une analyse tumorale optimale et améliorer la qualité de la résection	
Faire la <u>première résection</u> de toute TVNIM avec la luminofluorescence vésicale par hexaminolévévinate lorsque l'équipement est disponible	
Faire une IPOP, dans les 24 heures qui suivent la première RTUV et en l'absence d'hématurie et/ou de perforation vésicale, pour: <ul style="list-style-type: none"> <li>- au maximum 7 tumeurs, &lt; 3 cm et supposément pTaG<sub>2</sub> ou T1G1 (cytologie négative)</li> <li>- une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément pTaG<sub>2</sub> ou T1G1 (cytologie négative)</li> </ul>	
Faire une irrigation post-opératoire continue systématique de sérum physiologique pendant les 18h suivant la RTUV des TVNIM de risque faible ou intermédiaire.	
Faire une RTUV de réévaluation systématique ("second look") dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- tumeur de stade pT1 ;</li> <li>- tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;</li> <li>- absence de muscle identifié sur la résection initiale</li> </ul>	

**Tableau 2** Formes anatomopathologiques agressives.

Carcinomes urothéliaux micropapillaires, microkystiques, à différenciation trophoblastique  
 Carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes purs ou majoritaires<sup>a</sup>  
 Formes en nids, plasmocytoïde, sarcomatoïde, rhabdoïde, lymphoépithéliomatoïde, à grande cellules, indifférenciées  
 Carcinomes neuroendocrines, à petites cellules

<sup>a</sup> À distinguer des carcinomes urothéliaux à différenciation épidermoïde ou glandulaire minoritaires qui sont des formes mixtes de pronostic assimilable aux formes urothéliales pures lorsque leur présence est < 95 %.

## Compte rendu anatomopathologique

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Les éléments suivants doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique :

- macroscopie : matériel adressé, description, taille de la tumeur ;
- histologie : type histologique (Tableau 2), stade, grade, présence de carcinome in situ, envahissement lympho-vasculaire, présence de la musculature, nécrose tumorale, variant histologique, lésions associées (lésions planes, inflammatoires).

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. Concernant le stade, l'OMS 2016 recommande de sous-stratifier le stade des carcinomes urothéliaux pT1, sans indiquer quelle méthode à employer [50]. Le ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) a recommandé 3 méthodes :

- extension en millimètres en largeur et/ou ;
- extension en profondeur ou ;
- pT1a/b, infiltration tumorale au-dessus (a) ou en dessous (b) de la muscularis mucosae.

Concernant le grade, la référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2016. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 (Fig. 2).

Dans la nouvelle classification, on distingue les TVNIM de bas grade et de haut grade.

En pratique, la classification OMS 2016 (niveau de preuve 3) :

- paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ;
- décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes.

Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [50]. Les sous types reconnus sont :

- le carcinome urothélial avec différenciation épidermoïde, glandulaire et trophoblastique ;
- le CU en nid, qui a été enrichi par un sous-groupe le carcinome urothélial à grands nids ;
- le CU microcystique ;

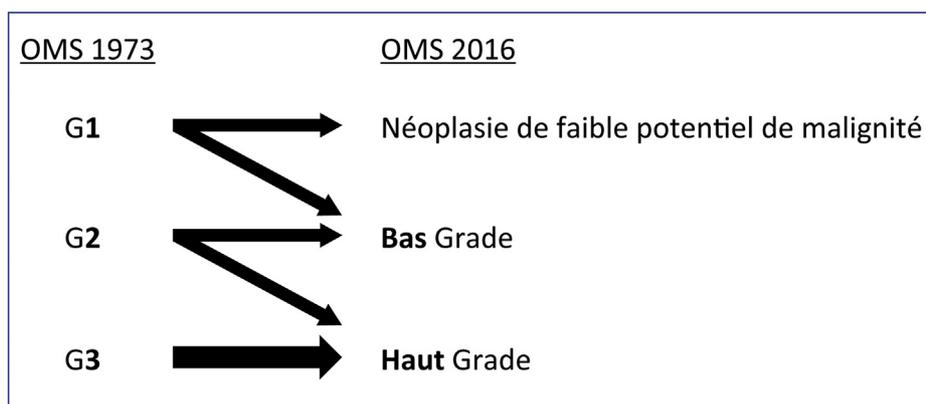


Figure 2. Correspondance entre du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.

- le CU micropapillaire ;
- le CU lymphoépithélioma-like, qui a été mis dans le même groupe que le carcinome urothélial plasmocytôïde. Dans ce groupe se trouve aussi nouvellement le carcinome urothélial en bague à châtons, qui figurait avant dans les adénocarcinomes. Il s'y associe le carcinome urothélial diffus ;
- le CU riche en lipide ;
- le CU à cellules claires, qui ne doit pas être considéré comme un carcinome de type Müllerien ;
- le CU à cellules géantes ;
- le CU sarcomatoïde ;
- le CU peu différencié ;
- une entité des tumeurs de type Müllerienne a été ajoutée comportant l'adénocarcinome à cellules claires et le carcinome endométrioïde.

L'évaluation du stade tumoral (TNM) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est-à-dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- la résection ne permet pas d'aller au-delà du stade « pT2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux peut être présent au sein de la musculature et du chorion ;
- la présence d'embolies vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue (niveau de preuve 3) [51].

La description endoscopique de(s) tumeur(s) et l'analyse des prélèvements issus de la RTUV, complétée par une seconde RTUV de réévaluation selon les indications mentionnées ci-dessus, permettent de différencier TVNIM/TVIM et de classer la tumeur dans un des trois groupes de risque évolutif (Fig. 3).

## Classification pronostique et traitement adjuvant

### Classification pronostique

Le traitement des TVNIM dépend du risque de récurrence, de progression et d'échec du traitement de la tumeur après résection complète initiale en un ou plusieurs temps. La résection est indispensable pour les tumeurs présentant un haut risque ou plus. Elle permet l'évaluation du risque peut être réalisée à l'aide des tables de l'EORTC [52] ou du CUETO [53] mais aucune n'est unanimement acceptée car elles surévaluent le risque de progression par rapport aux pratiques actuelles et leur utilisation est peu adaptée à la pratique clinique. Une stratification actualisée a été établie dans le Tableau 3.

#### Tumeurs de faible risque

Elles correspondent aux tumeurs urothéliales pTa de bas grade, unifocales et de moins de 3 cm sans antécédent de tumeur de vessie. Elles ont un risque de récurrence et de progression qui est faible. Outre une IPOP, elle ne nécessite aucun traitement complémentaire (niveau de preuve 2) [47].

#### Tumeurs de risque intermédiaire

Elles correspondent à toutes les autres tumeurs urothéliales pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de haut risque ou très élevé. Ces tumeurs ont un risque de progression faible mais un risque de récurrence élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par chimiothérapie [1] ou à la BCG-thérapie avec un entretien de 1 an [54] pour diminuer le risque de récurrence. Le BCG est plus efficace sur le risque de récurrence, mais son profil de tolérance étant moins bon et le risque de progression étant faible, on propose habituellement la MMC en première intention et le BCG en cas d'échec [1].

#### Tumeurs de haut risque

Elles ont au moins un des facteurs de risque suivant : stade pT1, grade élevé, présence de carcinome in situ (CIS). Ces

tumeurs ont un risque de récurrence et de progression élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par BCG-thérapie avec un entretien de 3 ans [1,54].

### Tumeurs de très haut risque

Elles ont un risque de progression très élevé et précoce, soit parce que la probabilité d'éradication complète avant traitement est faible, soit parce qu'elles sont très agressives, qu'elles présentent un risque d'échec du traitement endovésical élevé ou qu'il existe un risque d'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1.

Il s'agit des tumeurs combinant l'ensemble des facteurs de risque (pT1 de haut grade avec Cis), des tumeurs avec envahissement lymphovasculaire et des tumeurs non urothéliales ou présentant des formes anatomopathologiques agressives (Tableau 2). Sont également considérées à très haut risque les tumeurs de haut risque non re-réséquées ou persistantes après le traitement de première ligne (induction par BCG). On peut recourir à la cystectomie de première intention pour les traiter après avoir discuté de la morbidité de l'intervention avec le patient.

Recommandations : traitement des TVNIM	Grade
Rapporter l'analyse anatomopathologique de la pièce initiale, de la pièce de re-résection et les caractéristiques cliniques de la tumeur (nombre, taille et caractère récidivant) pour déterminer le risque de récurrence et de progression.	
Ne pas faire d'instillation endovésicale de MMC en cas de TV de haut risque	
Les instillations endovésicales de MMC avec entretien d'un an sont plus efficaces que les instillations de BCG sans entretien pour réduire le risque de récurrence pour le TV de risque intermédiaire	
Faire des instillations de BCG avec un schéma d'entretien d'un an pour les TV de risque intermédiaires et de 3 ans pour les TV de haut risque	
Les instillations de BCG sont inefficaces en cas de TV résiduelle	
Proposer une cystectomie en première intention en cas de TV de très haut risque	

### Traitements endovésicaux adjuvants

Le traitement adjuvant vise à réduire le risque de récurrence pour les tumeurs intermédiaires, et de progression pour les tumeurs à haut risque. Le caractère incomplet de la résection est le facteur de risque d'échec le plus important. C'est plus souvent le cas lorsque le muscle n'a pas été vu, que la taille tumorale est > 3 cm ou que la tumeur est multifocale. A contrario, le taux de récurrence ou de progression après traitement endovésical est minimal lorsque la RTUV de "second

look" ne met pas en évidence de tumeur ou seulement des lésions pTa de bas grade [1,55].

### Chimiothérapie endovésicale

#### Mitomycine (MMC)

Le traitement classique est de 8 instillations de 40 mg (instillation hebdomadaire) dans 40 mL (1 mg/mL), suivies ou non d'instillations mensuelles pendant 1 an maximum (traitement d'entretien). La MMC avec entretien réduit le risque de récurrence de 30 % par rapport aux instillations de BCG sans entretien.

L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation et de sa concentration. Les instillations à la dose de 2 mg/mL sont plus efficaces mais moins bien tolérées et ne seront pas proposées en première intention. Il est recommandé de faire (niveau de preuve 2) [1,56] :

- une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines (pH > 6).

Après l'instillation, pour chaque miction survenant dans les 6 heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200 mL d'eau de Javel prête à l'emploi [56]. La première miction après l'instillation, dans les deux premières heures, se fera sur le lieu même de l'instillation. Les autres mictions peuvent raisonnablement avoir lieu au domicile du patient.

#### Autres drogues

L'épirubicine, la doxorubicine et le thiotépa ont également l'AMM en France pour les instillations endovésicales et ont fait la preuve de leur efficacité. Toutefois elles ont été moins étudiées, n'ont pas été comparées et leur tolérance est moins bonne que la MMC. Les doses sont similaires à celles de la MMC (50 mg dans 40 ou 50 mL) [1].

Pour les patients de risque intermédiaire, la gemcitabine endovésicale est plus efficace que la MMC avec un meilleur profil de tolérance et d'une efficacité comparable au BCG. Pour les patients de haut risque, la gemcitabine apparaît moins efficace sauf pour les patients réfractaires au BCG [57] (niveau de preuve 2). La gemcitabine n'a toutefois pas d'AMM en France pour ces indications.

#### Thermochimiothérapie

La thermochimiothérapie est un traitement en cours d'évaluation. Cette modalité de traitement fait appel à un dispositif maintenant la MMC à 40–44 °C pendant la toute la durée de l'instillation (1 heure). La pénétration et l'efficacité de la MMC en est améliorée avec une tolérance satisfaisante. Deux dispositifs sont commercialisés. Le dispositif d'échauffement vésical par micro-onde délivré au moyen du cathéter vésical (Synergo®, Amstelveen, The Netherlands) a démontré une efficacité supérieure à la MMC seule avec une diminution de 59 % du risque de récurrence et une efficacité équivalente au BCG associée à une morbidité supérieure au BCG dans une étude randomisée de phase III incluant des TVNIM de risques intermédiaire et élevé [58]. Le dispositif d'échauffement extravésical et de circulation en circuit fermé de la solution de MMC (HIVEC®, Wheathampstead, United Kingdom) a démontré une efficacité dans une étude randomisée de phase II incluant des TVNIM de risque intermédiaire [59]. Lorsqu'elle est disponible, cette modalité peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire (niveau de preuve 2) après échec

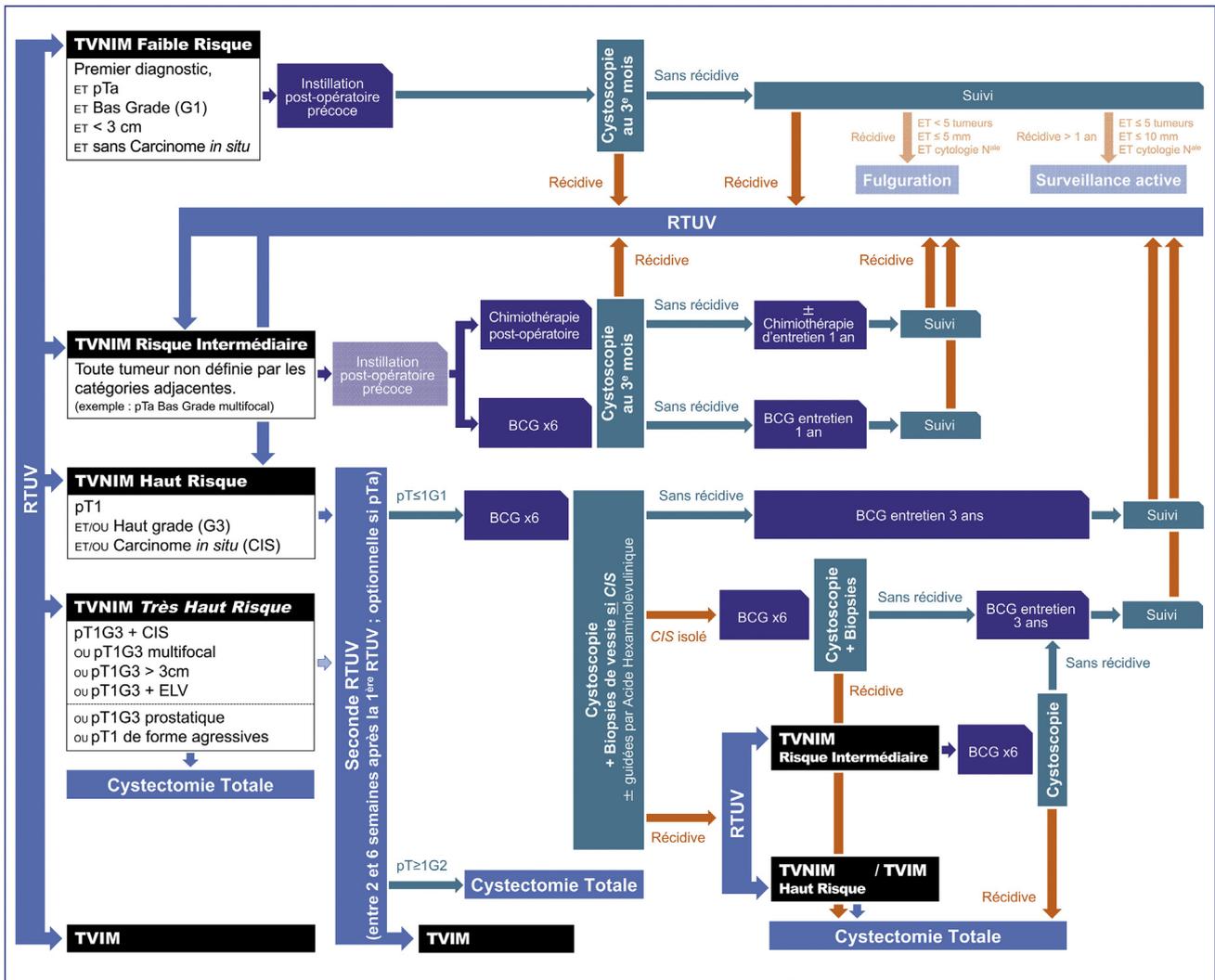


Figure 3. Algorithme de prise en charge des TVNIM.

de la MMC et du BCG, ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu (niveau de preuve 4).

Recommandations : instillations de MMC	Grade
Faire une alcalinisation des urines et une réduction de la diurèse pour optimiser l'efficacité de la Mitomycine C	
Proposer de préférence des instillations de BCG avec entretien d'un an, lorsque la MMC n'est pas disponible pour les TV de risque intermédiaire	

**Immunothérapie endovésicale par BCG**

**Modalités d'administration**

Le BCG ne sera débuté qu'après cicatrisation vésicale, généralement 2 à 4 semaines après la résection et au plus tard

au bout de 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle. Le traitement d'induction comporte 6 instillations intravésicales hebdomadaires d'idéalement 2 heures. Le traitement d'entretien est recommandé dans tous les cas et comporte 3 instillations hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois de la résection pour les tumeurs de risque intermédiaire (entretien d'un an) poursuivies tous les 6 mois jusqu'au 36<sup>e</sup> mois pour les tumeurs à haut risque (entretien de 3 ans) (niveau de preuve 1) [1,54].

**Contre-indications**

Le BCG ne doit pas être administré dans les cas suivants.

**Contre-indications formelles**

Elles sont :

- antécédent de réaction systémique au BCG (infection d'organe ou septicémie à BCG) ;
- déficit immunitaire sévère ;
- cystite radique sévères ;
- tuberculose active.

**Contre-indications relatives**

Elles sont :

**Tableau 3** Stratification et traitement des TVNIM.

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de haut ou très haut risque	Instillations endovésicales Mitomycine C ou BCG-thérapie avec entretien d'un an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : pT1 Haut grade (G3) Présence de CIS	Instillations endovésicales BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor.
Très haut risque	pT1G3 + CIS <sup>a</sup> pT1G3 multifocal <sup>a</sup> pT1G3 > 3cm <sup>a</sup> pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire <sup>a</sup> pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 de formes anatomopathologiques agressive	Proposer une cystectomie avec curage

<sup>a</sup> Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle.

- persistance d'effets secondaires liés à la précédente instillation au moment de la nouvelle instillation (stade 3) ;
- infection des voies urinaires symptomatique ;
- absence ou incertitude de l'intégrité de l'urothélium (hématurie macroscopique, sondage traumatique, les 2 à 4 semaines qui suivent un geste sur le bas appareil urinaire).

Des études avec de petits échantillons de patients ont rapporté l'absence d'augmentation des effets secondaires et une efficacité maintenue en cas d'antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale sans cystite radique, ou en cas de déficit immunitaire modéré (traitement immunosuppresseur, HIV avec charge virale bien contrôlée). En l'absence d'alternative thérapeutique, il est recommandé d'y associer des mesures prophylactiques maximales qui pourront être ajustées à la tolérance observée (stade 2) (niveau de preuve 3) [56]. L'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications à la réalisation des instillations

de BCG et ne nécessitent pas de traitement (niveau de preuve 3) [60].

### **Recommandations de bonne pratique des traitements endovésicaux**

#### **Prévention et prise en charge des effets secondaires**

La prise en charge des effets secondaires est basée sur des avis de groupes experts (IBCG, CCAFU) et doit être adaptée à leur sévérité [56]. On distingue (Tableau 4) les effets secondaires mineurs pour lesquels la poursuite du BCG est possible sous réserve de la mise en place de mesures symptomatiques, prophylactiques ou d'une interruption temporaire du BCG, des effets secondaires majeurs pour lesquels l'arrêt du BCG est le plus souvent définitif. Outre l'interrogatoire, il est recommandé d'utiliser une check-list ou un autoquestionnaire avant chaque instillation pour l'évaluation des effets secondaires.

Les effets secondaires mineurs (Tableau 5) peuvent être classés en 3 stades de sévérité dont dépend leur prise en charge.

**Tableau 4** Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs.

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 h et < 48 h	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	AINS Paracétamol
≥ 48 h et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	Ofloxacine 200 mg à 6h et 18h Réduction de dose à 1/3 Temps de contact réduit à 1 h
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	Ofloxacine 400 mg/j Corticoïdes 0.5–1 mg/j Isoniazide et rifampicine

**Tableau 5** Effets secondaires liés aux instillations de BCG.*Mineurs*

- Locaux (cystite)
  - Hyperactivité vésicale
  - Hématurie
  - Incontinence urinaire
  - Douleurs sus pubiennes
  - Brûlures mictionnelles
- Généraux (syndrome grippal)
  - Asthénie
  - Myalgie
  - Fièvre < 38°5 < 48h

*Majeurs*

- Détresse respiratoire ou circulatoire
- Septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épидидyme, testicule, rein, foie, articulation)
- Insuffisance hépatique
- Réaction allergique (rash cutané, arthralgies)

Les effets secondaires majeurs correspondent aux effets secondaires de stade 4 de sévérité. Ils sont généralement secondaires à un passage systémique du BCG. La présence de symptômes faisant évoquer ces affections doit faire interrompre les instillations et envisager une hospitalisation et une prise en charge spécialisée. Le traitement comprend généralement un traitement par corticoïdes à forte dose et une antibiothérapie anti tuberculeuse.

*Autres aspects*

La persistance d'une hématurie ou de signes urinaires isolés résistants au traitement doit faire suspecter une récurrence tumorale ou une complication et envisager la réalisation d'une cystoscopie (niveau de preuve 4). Lorsqu'une diminution de dose est envisagée, elle ne doit pas être réalisée à moins d'1/3 de la dose normale car le BCG est alors très peu efficace, sans diminution des effets secondaires (niveau de preuve 1). Les corticoïdes (0,5–1 mg/jour) sont généralement administrés sur une période de moins de 15 jours, jusqu'à la disparition des symptômes (niveau de preuve 4). Les instillations de BCG sont inefficaces en cas de résection incomplète macroscopiquement. Les

différentes souches de BCG ne sont pas similaires sur le plan génomique. Une seule étude randomisée était en faveur d'une légère supériorité de la souche Connaught sur la souche Tice (niveau de preuve 2). Toutefois les limites de l'étude ne permettent pas à ce jour de privilégier une souche par rapport à une autre.

Recommandations : instillations de BCG	Grade
Utiliser une check-list ou un auto-questionnaire avant chaque instillation de BCG pour l'évaluation des effets secondaires.	
Reporter l'instillation de BCG en cas de symptômes persistants au bout d'une semaine	
En cas d'intolérance des instillations de BCG, proposer une ou plusieurs de ces options : paracétamol, AINS, ofloxacine 6h et 18h après l'instillation, report de l'instillation, réduction de dose jusqu'à 1/3, diminution du temps de contact. Les anticholinergiques sont inefficaces.	
L'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications à la réalisation des instillations de BCG et ne nécessitent pas de traitement. La réalisation d'un ECBU avant chaque instillation est optionnelle.	
Débuter immédiatement un traitement par ofloxacine et corticoïde, puis par anti tuberculeux après avis spécialisé en cas d'effet secondaire majeur du BCG,	
Penser à une récurrence tumorale ou à une complication devant la persistance d'une hématurie ou de signes urinaires isolés résistants au traitement et faire une cystoscopie	

**Tableau 6** Modalités de suivi des TVNIM.

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	3 <sup>e</sup> et 12 <sup>e</sup> mois puis annuelle pendant 5 ans	Non	Non systématique <sup>a</sup>
Risque intermédiaire	3 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuelle pendant au moins 10 ans	Oui	
Haut risque	3 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans à vie	Oui	

<sup>a</sup> La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas.

## Surveillance des TVNIM

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert (Tableau 6) [52].

**TVNIM de faible risque :** les récurrences dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul.

**TVNIM de risque intermédiaire :** ce groupe est caractérisé par un fort risque de récurrence mais un faible risque de progression. Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance : la multifocalité, un taux de récurrence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC [52].

**TVNIM de haut risque :** le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.

## Modalités

### Cystoscopie et biopsies

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois lorsque du Cis était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électrofulguration est possible. Après 5 ans, les récurrences des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie. La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de haut risque, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue. La Fig. 4 résume le calendrier de suivi en fonction du risque. Une étude de phase 3 portant sur 304 patients a évalué le gain diagnostique associé à l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation d'hexaminolévélinat [61], montrant un gain de diagnostic chez 20,6 % des patients, dont une détection de CIS dans 61 % des cas. Le taux de faux positif rapporté à l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue a été de 9,1 % et était comparable à celui rapporté à la lumière blanche. La morbidité associée à l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue a été de 2 %, consistant en des dysuries et douleurs urétrales de grade 1–2. Cette étude isolée ne permet pas de recommander l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue pour la fibroscopie de suivi des patients atteints de TVNIM (niveau de preuve 3).

### Cytologie urinaire et marqueurs

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade. Les TVNIM de faible risque

progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie. Une cytologie urinaire positive isolée doit faire rechercher un carcinome in situ ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance [1].

### Uro-TDM

La plupart des tumeurs de la voie excrétrice (TVES) chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique. Globalement environ 5 % des patients seront concernés au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade et les tumeurs multifocales, en particulier celles touchant le trigone [1].

Recommandations : surveillance du bas appareil urinaire	Grade
Réaliser systématiquement une cystoscopie à 3 mois, et y associer des biopsies vésicales lorsque du Cis était présent avant les instillations.	
La fréquence des cystoscopies de contrôle dépend du risque de récurrence et de progression (Tableau 6). Elle doit être associée à une cytologie pour les tumeurs de haut grade. Aucun autre test urinaire ne peut remplacer ces examens.	

Recommandations : surveillance du haut appareil urinaire	Grade
Ne pas réaliser de surveillance systématique par imagerie du haut appareil urinaire dans les TVNIM	
Faire un uro scanner à la recherche d'une tumeur du haut appareil dans les situations suivantes : En présence de symptômes évocateurs d'une TVES. Informer les patients de la nature de ces symptômes et de la nécessité de consulter. Lors d'une récurrence uni ou multifocale d'une tumeur de haut grade Lors d'une récurrence multifocale d'une tumeur de bas grade touchant les zones périméatiques urétérales ou le trigone En présence d'une cytologie urinaire positive sans lésion vésicale visible	

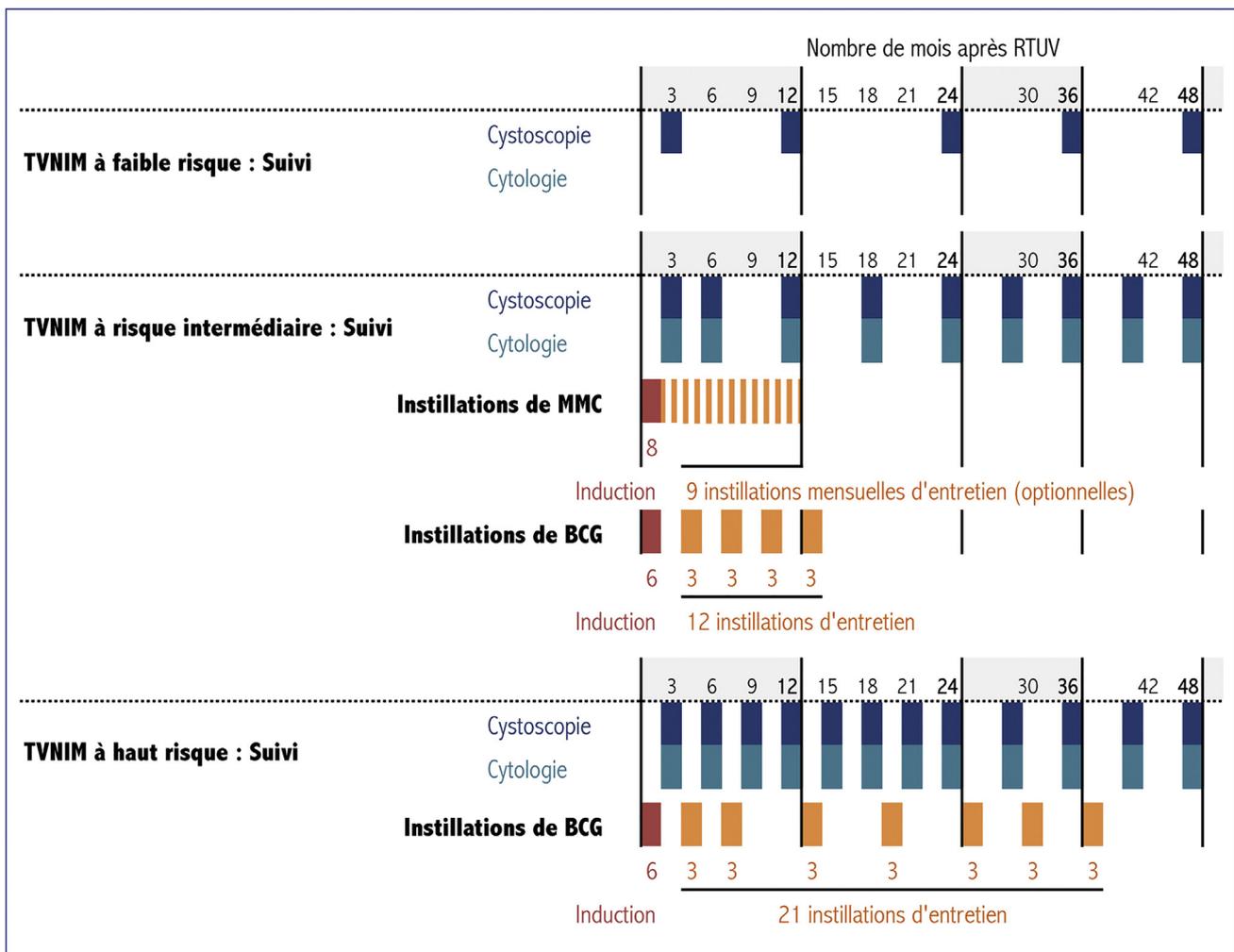


Figure 4. Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

## Traitement des récurrences de TVNIM

### Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque

#### Principes techniques

##### Place de la surveillance active

La surveillance active d'une récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque ou intermédiaire a été évaluée dans le cadre de deux études prospectives. Les critères d'inclusions et de maintien dans le protocole de surveillance étaient un nombre maximal de 5 tumeurs et une taille tumorale maximum de 1 cm, associé à une cytologie urinaire négative pour un carcinome urothélial de haut grade. La surveillance consistait en une cytologie urinaire et une cystoscopie trimestrielle la première année puis semestrielle ensuite. La RTUV a été évitée dans l'année suivant l'inclusion chez 55 % et 60 % des patients respectivement dans l'étude espagnole [62] et italienne [63] sans compromettre le pronostic carcinologique des patients surveillés. Eu égard à ces données, la surveillance active peut être

proposée en option aux patients répondant présentant une récurrence après plus d'un an de suivi d'une TVNIM pTa de bas grade, d'au maximum 5 tumeurs, de taille  $\leq 1$  cm, ayant une cytologie urinaire normale et acceptant la surveillance plus rapprochée (niveau de preuve 3).

##### Place de la fulguration

Le traitement chirurgical de référence est la RTUV. Elle doit être associée à un second look en cas de résection incomplète, d'absence de muscle (sauf Ta bas grade ou G1), de pT1. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, la fulguration peut être proposée comme une option chirurgicale pour le traitement des récurrences papillaires des TVNIM de bas risque (moins de 5 tumeurs ; taille  $< 0,5$  cm) permettant de diminuer les risques périopératoires (niveau de preuve 3) [64].

##### Place de la luminofluorescence

La luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est recommandée lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de bas risque. L'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des

récidives des TVNIM pour les stades Ta. Cette technique permet une amélioration de la survie sans récurrence (niveau de preuve 2) [43].

#### *Instillation postopératoire précoce de mitomycine C*

Elle peut être recommandée après la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de bas risque, sous certaines conditions. La méta-analyse des données individuelles de 2278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de mitomycine, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence (niveau de preuve 1) [47] :

- unique ;
- taille <3 cm ;
- supposément Ta bas grade ou G1-2 (cytologie urinaire négative) ;
- après un an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an) ;
- et l'absence de contre-indication (perforation vésicale, hématurie macroscopique, résection étendue).

#### **Traitement adjuvant à la résection**

Le traitement adjuvant dépendra du stade et du grade de la récurrence.

#### *Récurrence sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire*

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- la chimiothérapie endovésicale (8 instillations hebdomadaires) avec traitement d'entretien (niveau de preuve 1). Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, il semble qu'une durée de traitement supérieure à un an ne soit pas justifiée (niveau de preuve 3) [1] ;
- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) (niveau de preuve 1) [1,54].

#### *Récurrence sous la forme d'une TVNIM de haut risque*

Dans cette forme de récurrence, les instillations endovésicales de BCG sont recommandées (6 instillations hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12, tous les 6 mois pendant 3 ans) [1,54].

#### *Récurrence sous la forme d'une TVNIM de très haut risque*

En présence de critères d'agressivité classant cette récurrence dans le groupe des TVNIM de très haut risque, une cystectomie précoce peut être proposée. Plusieurs études rétrospectives ont montré un gain de survie spécifique lorsque la cystectomie était réalisée précocement (< 3 mois après la RTUV) vs différée (80 % vs 69 % à 5 ans ; 76–78 % vs 51–1 % à 10 ans) [65].

## Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire

### **Principes techniques**

#### *Utilisation de la luminofluorescence*

Elle n'est pas recommandée de façon systématique lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire.

La luminofluorescence a amélioré la détection des lésions Ta ainsi que la survie sans récurrence dans le groupe des TVNIM de bas risque (voir intertitre Instillation postopératoire précoce de mitomycine C). Ainsi, son utilisation est recommandée uniquement pour les récurrences de taille <3 cm et présumées de stade Ta et de Bas Grade/G1 (cytologie urinaire négative) (niveau de preuve 2) [43].

#### *Instillation postopératoire précoce de mitomycine C*

Elle n'est pas recommandée de façon systématique après la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire.

D'après la dernière méta-analyse [47], l'IPOP a bénéficié en termes de réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence (niveau de preuve 1) :

- unique ;
- taille <3 cm ;
- supposément Ta bas grade ou G1-2 (cytologie urinaire négative) ;
- après un an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an) ;
- et l'absence de contre-indication (perforation vésicale, hématurie macroscopique, résection étendue).

#### **Traitement adjuvant à la résection**

Le traitement adjuvant dépendra du stade et du grade de la récurrence.

#### *Récurrence sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire*

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- la chimiothérapie endovésicale avec traitement d'entretien en l'absence de prescription antérieure (niveau de preuve 1). Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, mais il semble que la durée ne doit pas dépasser 1 an (niveau de preuve 3) [1] ;
- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3,6 et 12 mois) (niveau de preuve 1) [1,56].

#### *Récurrence sous la forme d'une TVNIM de haut risque*

En l'absence de critères d'agressivité (stade pT1 de Haut Grade/G3 + CIS, variant histologique de mauvais pronostic) pouvant indiquer une cystectomie précoce, le traitement par instillations endovésicales de BCG est recommandé (6 hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3,6, 12 et tous les 6 mois pendant 3 ans) (niveau de preuve 1) [1,56].

## Récidive d'une TVNIM initialement classée haut risque

### Principes techniques

#### Utilisation de la luminolescence

La luminolescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions planes de CIS lorsque la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. Elle permet de détecter 26,7 % de lésions supplémentaires en comparaison avec la lumière blanche seule et d'améliorer la survie sans récurrence. En revanche, la luminolescence n'a pas amélioré la détection des lésions papillaires de haut risque et n'a pas réduit leur risque de récurrence (niveau de preuve 2) [43].

#### Instillation postopératoire précoce de mitomycine C

Elle n'est pas recommandée lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de haut risque (niveau de preuve 1) [47].

#### Traitement adjuvant à la résection

Le traitement d'une récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque et traitée par BCG thérapie adjuvante doit être distinguée en fonction de sa précocité et du grade histologique de la récurrence :

#### Récurrence précoce ( $\leq 12$ premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade

Une récurrence de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG. Une étude rétrospective a montré que les récurrences de bas grade à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avaient un risque faible de progression. Ainsi un traitement conservateur peut être envisagé par un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou de chimiothérapie (niveau de preuve 3) [66].

#### Récurrence précoce ( $\leq 12$ premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade

Selon la même étude rétrospective, la récurrence de lésions de haut grade (pTa, pT1) à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avait un risque de récurrence et de progression à 1 an de 62 % et 17 %. Bien que ces données soient rapportées en l'absence de traitement d'entretien de BCG et/ou de 2<sup>e</sup> cycle d'induction, le traitement conservateur n'est pas recommandé dans les récurrences précoces de haut grade (niveau de preuve 3) [66]. Dans ces situations, la cystectomie totale permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant trois mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important (niveau de preuve 2). Les traitements conservateurs par instillations endovésicales sont considérés comme des alternatives possibles en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale mais avec des résultats oncologiques inférieurs [1].

#### Récurrence tardive (> 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade

Une récurrence de bas grade tardive n'est pas considérée comme un échec du BCG. Un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou chimiothérapie peut être envisagé (niveau de preuve 3).

#### Récurrence tardive (> 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade

Lors du premier épisode de récurrence, une alternative conservatrice (instillations endovésicales de BCG) peut être proposée à condition que la RTUV de second look ne retrouve pas de tumeur ou uniquement des lésions de bas grade (niveau de preuve 3). La cystectomie totale doit être proposée aux patients lors d'une récurrence de haut grade tardive.

Recommandations : traitement des récurrences après BCG			
Délai récurrence	Grade de la TVNIM récidivante	Traitements recommandés	Grade
Précoce <12 mois	Bas Grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	
	Haut Grade	Cystectomie	
Tardive >12 mois	Bas Grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	
		RTV second look et, en l'absence de lésion de haut grade résiduelle, Instillations endovésicales BCG	
	Haut Grade	Cystectomie	

## Cas particulier du carcinome in situ (CIS) isolé

### Utilisation de la luminofluorescence

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions de CIS récidivant. Le taux de détection du CIS (91–97 % vs 23–68 %) et la survie sans récidive ont été améliorés par l'utilisation de la lumière bleue vs la lumière blanche seule (niveau de preuve 1) [43].

### Traitement du CIS isolé récidivant

Le traitement endoscopique du CIS doit être complété par des instillations endovésicales de BCG. L'étude du SWOG 8507 a montré que le taux de réponse complète à 6 mois était meilleur qu'à 3 mois (BCG traitement d'induction 68 % vs 55 % ; BCG traitement induction + entretien 84 % vs 57 %) [67].

Il est donc recommandé de faire une réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si des lésions de CIS persistent, il est recommandé de faire un 2<sup>e</sup> cycle d'induction de BCG puis une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si après ces deux cycles d'induction du CIS est retrouvé sur les biopsies vésicales, il s'agira d'un échec du BCG.

La réponse aux instillations endovésicale de BCG est un facteur pronostic important, 10–20 % des patients répondeurs au BCG auront une progression vers la TVIM contre environ 66 % des patients non répondeurs (niveau de preuve 2) [1]. Une récidive après un an de rémission est un facteur prédictif indépendant de meilleure réponse au traitement.

En cas de récidive, il est recommandé d'éliminer une lésion de l'urètre et/ou du haut appareil urinaire. Une étude rétrospective rapportait plus de 50 % de lésions urétrales ou urétrales associées aux récidives de TVNIM après BCG (niveau de preuve 4) [68].

La cystectomie pour CIS résistant aux traitements conservateurs permet une survie globale à 5 ans comprise entre 75 et 89 % [69]. Lorsque la cystectomie est décidée elle doit être réalisée sans délai (3 mois). En cas de refus ou d'inéligibilité à la cystectomie, un nouveau cycle d'induction de BCG ou l'inclusion dans un essai clinique peut être proposé.

Recommandations : utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolevulinate lors de la RTUV lorsque l'équipement est disponible		Grade
Première résection de primodiagnostic	Toutes les tumeurs, sauf en cas de tumeur unifocale, < 3 cm avec cytologie urinaire normale.	
Seconde résection de primodiagnostic	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. (recherche de CIS)	
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	Toutes situations	
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire	Uniquement pour les récidives de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de Bas Grade /G1 (cytologie urinaire négative).	
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. (recherche de CIS)	

### Ce qui a changé entre 2016 et 2018 dans les recommandations des TVNIM.

RTUV	Le haut grade tumoral isolé ne constitue pas une indication de RTUV de réévaluation systématique ("second look"). Cette RTUV doit être réalisée dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de : tumeur de stade pT1 ; tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ; absence de muscle identifié sur la résection initiale
Traitements endovésicaux	Faire une irrigation postopératoire continue systématique de sérum physiologique pendant les 18 h suivant la RTUV des TVNIM de risque faible ou intermédiaire (niveau de preuve 2)

## Tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM)

### Diagnostic

#### Signes cliniques

Le mode de présentation local des TVIM est comparable à celui des TVNIM. L'hématurie macroscopique est le signe clinique révélateur le plus fréquent. Peuvent s'associer des troubles urinaires du bas appareil, des douleurs pelviennes ou des signes en rapport avec l'obstruction du haut appareil urinaire. Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM.

#### Principes de la résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Les principes de la RTUV sont les mêmes que ceux d'une TVNIM et sont décrits dans ce chapitre. La réalisation de biopsies de l'urètre prostatique n'est plus recommandée en pratique courante car elle ne conditionne pas le type de dérivation urinaire choisi [70].

#### Anatomopathologie

Dans un compte-rendu anatomopathologique doivent figurer les éléments suivants [71] :

- macroscopie ;
- matériel adressé, description, taille ;
- type histologique, stade, grade, présence de carcinome in situ, envahissement lymphovasculaire, nécrose tumorale ± lésions associées (lésions planes, inflammatoires) ;
- présence de la musculature sur les copeaux de résection ;
- les variants de carcinomes urothéliaux et non urothéliaux (généralement de plus mauvais pronostic).

## Classification moléculaire

Plusieurs profils d'expression moléculaire ont été décrits pour les TVIM, avec 5 sous-types principaux (luminal, luminal papillaire, luminal infiltré, basal épidermoïde et neuronal) [72]. Cette classification, en cours d'évaluation, pourrait avoir un rôle pronostique et pourrait être prédictive de la réponse aux traitements (chimiothérapie néoadjuvante, immunothérapie) [73]. Cette classification n'est pas encore utilisée en pratique clinique.

## Bilan d'extension

### Examens recommandés

#### *Uro-scanner couplé au scanner thoracique*

L'uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé au scanner thoracique est l'examen de référence du bilan d'extension des TVIM (niveau de preuve 2). Bien que l'uro-TDM ne permette pas d'étudier les différentes couches de la paroi vésicale, il participe néanmoins à la stadification locale (T) en recherchant une atteinte de la graisse périvésicale et/ou des organes adjacents. L'efficacité de l'uro-TDM pour la stadification locale varie selon les études entre 55 et 92 % [23,74–78]. Les performances de l'examen dans cette indication dépendent du délai avec la résection transurétrale : ainsi dans une étude prospective sur 67 patients Kim et al. retrouve des Se et Sp qui passent respectivement de 89 à 92 % et de 95 à 98 % selon que l'intervalle entre la résection et le scanner est inférieur ou supérieur à 7 jours [76].

La stadification ganglionnaire (N) par l'uro-TDM repose uniquement sur des critères morphologiques, notamment de petit axe ganglionnaire et ne permet pas le diagnostic des micro-métastases. Dans les études les plus récentes les Se et Sp pour la détection des N+ varient respectivement entre 30 et 53 % et entre 68 et 100 % [79–82].

### Examens optionnels

#### *IRM pelvienne multiparamétrique*

L'IRM est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé. Elle peut s'envisager en 1<sup>e</sup> intention ou en complément du scanner, notamment en cas de lésion volumineuse pour améliorer le bilan d'extension locale et ganglionnaire, si cela ne retarde pas la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve 3). Elle semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19 % en moyenne) [83]. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale [84].

Les séquences d'imagerie fonctionnelle de diffusion (DWI) permettent de générer des mesures quantitatives du phénomène de restriction de diffusion sous la forme de coefficients ADC. De nombreuses études concordantes montrent une corrélation entre le coefficient ADC et le grade cellulaire des lésions [85–90] ou entre le coefficient ADC et la réponse tumorale à la radio-chimiothérapie [91–94].

Pour la stadification ganglionnaire (N), une méta-analyse récente retrouve une Sp de 94 % et une Se de 56 % traduisant les difficultés de l'imagerie à diagnostiquer les métastases dans des ganglions de petite taille [95]. Plusieurs études montrent une amélioration de la stadification ganglionnaire et notamment de la Se de l'examen par l'utilisation des séquences DWI [96–100].

### Scintigraphie osseuse et scanner cérébral

La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral ne sont recommandés qu'en cas de point d'appel clinique.

## Examens non recommandés en pratique courante

### TEP (tomographie par émissions de positons)

La TEP-TDM au FDG n'a pas démontré de supériorité significative par rapport à l'imagerie conventionnelle notamment pour la stadification ganglionnaire avec, dans une méta-analyse récente, des Se=57 % et Sp=95 % pour la détection des ganglions chez les TVIM avant cystectomie [101].

Chez certains patients à risque métastatique significatif, la TEP-TDM au FDG peut être envisagée après validation en RCP avec, dans une méta-analyse récente, des Se=82 % et Sp=89 % pour la détection des métastases à distance [102].

### Marqueurs moléculaires

Il n'y a pas de place actuellement pour l'utilisation de marqueurs moléculaires dans le diagnostic ou la prise en charge des TVIM.

Recommandations : bilan d'extension d'un TVIM	Grade
L'uro-TDM avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire couplé au scanner thoracique est l'examen de référence.	A
L'IRM pelvienne multiparamétrique est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé, ou en complément du scanner notamment en cas de lésion volumineuse pour améliorer le bilan d'extension locale et ganglionnaire si cela ne retarde pas la prise en charge thérapeutique.	B

## TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

### Traitement standard recommandé

#### Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante a pour objectifs [103] :

- d'éradiquer les micro-métastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie ;
- de réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical ;
- de prolonger la survie du patient.

La dernière méta-analyse publiée portant sur 3285 patients dans 15 études randomisées, confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine, quel que soit le stade initial de la TVIM [104] (niveau de preuve 1). Le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, cisplatine) ou le MVAC HD (intensifié) sont les deux protocoles référencés dans cette indication. Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'a jamais été déterminé précisément, et varie de 4 à 6 cycles pour le protocole MVAC HD et de 3 à 4 cycles pour le MVAC. Le protocole gemcitabine-cisplatine n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif. Il est actuellement à l'étude dans le protocole national VESPER (inclusions terminées), mais ne peut être à ce jour recommandé hors essai thérapeutique. Le carboplatine n'a jamais fait la preuve de son intérêt ou de son équivalence au cisplatine dans cette indication.

Une réévaluation par TDM TAP est recommandée après la dernière cure de chimiothérapie néoadjuvante afin de s'assurer de l'absence de progression et de valider l'indication de cystectomie (avis d'experts). En cas de tumeur T3-T4, il est possible de proposer une évaluation tomodensitométrique après les deux premières cures de chimiothérapie.

Après chimiothérapie néoadjuvante, 20–40 % des patients ont une réponse complète (pT0) ce qui est associé à une amélioration de la survie globale [105,106]. Plusieurs biomarqueurs de réponse à la chimiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation, incluant certaines mutations [107–110] ou les sous-types moléculaires [73].

La chimiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues à base de sels de platine, avec une fonction rénale satisfaisante (clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min selon la formule CKD-EPI) et un bon état général (PS ≤ 1).

Pour des patients ayant une fonction rénale entre 50 et 60 mL/min l'indication de la chimiothérapie peut être discutée au cas par cas en RCP.

Dans le cas de patients dits « unfit » pour une chimiothérapie néoadjuvante optimale, soit du fait d'une fonction rénale altérée, soit du fait d'un mauvais état général ou d'un âge ne permettant pas l'utilisation d'un protocole optimal, la cystectomie seule est indiquée.

Recommandations : chimiothérapie péri-opératoire			
Situation	Patients	Recommandation	Grade
Néoadjuvante	PS $\leq$ 1 et Clairance $\geq$ 60 mL/min	MVAC ou HD- MVAC	A
		ou GC	
	PS >1 ou Clairance <60 mL/min	Pas de chimiothérapie néoadjuvante	B
		A discuter au cas par cas si clairance entre 50-60 mL/min (CDK-EPI)	C
Adjuvante	PS $\leq$ 1 et Clairance $\geq$ 60 mL/min	MVAC ou GC	A
	PS >1 ou Clairance <60 mL/min	Pas de chimiothérapie adjuvante	B

### Traitement chirurgical : cystectomie

#### Indications et délai

En cas de TVIM non métastatique, la cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine en l'absence de contre-indication, est le traitement curatif de référence [71]. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été réalisée (patient « unfit »), la cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic [111]. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante a été effectuée, la prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans les 12 semaines post-chimiothérapie (niveau de preuve 4) [112].

#### Aspects techniques

Voie d'abord. La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot-assistée, en fonction de l'expérience du chirurgien, bien que la voie mini-invasive reste en cours d'évaluation [113]. Sur le plan carcinologique, les données de la littérature semblent en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord (niveau de preuve 4) [114]. Il existe un avantage à la voie

mini-invasive en termes de pertes sanguines avec un taux de complications comparable (niveau de preuve 2) [115,116]. Dans tous les cas, les avantages et inconvénients doivent être discutés avec le patient et la voie d'abord ne doit en aucun cas pénaliser le choix de la dérivation urinaire.

Technique chez l'homme. Une cystoprostatectomie totale incluant l'exérèse de la prostate et des vésicules séminales est recommandée. Si une préservation de la fonction sexuelle est envisagée, une préservation nerveuse peut être réalisée chez des patients bien sélectionnés (patients ayant une maladie localisée (cT2), sans tumeur au niveau du col vésical, de la prostate ou de l'urètre prostatique). En revanche, la préservation de la coque prostatique n'est pas recommandée [117].

Technique chez la femme. Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires est recommandée chez la femme ménopausée [71]. Chez la femme jeune non ménopausée, une cystectomie seule peut être réalisée pour les tumeurs situées à distance du col, du trigone ou de la face postérieure (niveau de preuve 4) [118].

Examens extemporanés. En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané de la recoupe urétrale est recommandé lorsqu'une entérocystoplastie est envisagée. Un examen extemporané des recoupes urétérales est recommandé en cas de tumeur multifocale ou de CIS associé.

Urètre. Une urérectomie complémentaire est recommandée en cas de marges urétrales positives, en cas d'envahissement massif de l'urètre prostatique chez l'homme, en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre chez la femme. Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée.

#### Curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire pelvien étendu, incluant les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères, est recommandé lors de la cystectomie en l'absence de difficulté technique (radiothérapie, pontage vasculaire) (niveau de preuve 2) [119,120]. Deux essais randomisés évaluent actuellement le rôle de l'étendu du curage ganglionnaire sur la survie sans récurrence (SWOG S1011, LEA AUO AB 25/2).

#### Dérivation urinaire

Le choix du mode de dérivation urinaire doit être pris en accord avec le patient correctement informé. Une entérocystoplastie de remplacement est à privilégier, en l'absence de contre-indication [71]. Chez la femme, une entérocystoplastie de remplacement peut également être proposée en l'absence de contre-indication ; dans ce cas, la préservation des structures de soutien postérieur (utérus et paroi antérieure du vagin) est particulièrement indiquée car elle permet d'optimiser les résultats fonctionnels. Les contre-indications formelles à la confection d'une entérocystoplastie sont :

- un envahissement de l'urètre (ou du col vésical chez la femme) ;

- une altération des fonctions cognitives et des troubles psychiatriques ;
- une pathologie inflammatoire de l'intestin ;
- des antécédents d'irradiation pelvienne à fortes doses ;
- la présence d'une insuffisance rénale avancée (< 50 mL/min)
- une espérance de vie limitée du patient.

À cela s'ajoutent des contre-indications relatives :

- âge > 75 ans (en raison des mauvais résultats en termes de continence) ;
- difficultés prévisibles de compliance ou de gestion de l'entérocystoplastie ;
- difficultés d'ordre anatomique.

En cas de contre-indication à l'entérocystoplastie du fait d'un envahissement tumoral de l'urètre, une dérivation externe continente pourra être discutée, chez un(e) patient(e) capable de s'auto-sonder. Une dérivation urinaire non continente (urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker) sera proposée dans les autres cas. L'urétérostomie cutanée bilatérale doit être évitée et réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation. Les dérivations rectosigmoïdiennes ont été abandonnées en raison des complications infectieuses et du risque de développer un cancer colorectal à long terme.

**Optimisation périopératoire**

L'inclusion de tous les patients dans un protocole de RAAC (récupération améliorée après chirurgie) est recommandée (niveau de preuve 2). Des recommandations AFU-HAS sont en fin d'élaboration. Ceci comprend une optimisation pré, per- et postopératoire.

Évaluation préopératoire. Le choix du traitement dépend des comorbidités, qui peuvent être évaluées à l'aide de scores, comme le score de Charlson, le score ASA ou le score ECOG-PS [121,122]. Une évaluation oncogériatrique est recommandée pour les patients dont le score G8 est ≤ 14 [123]. Une prise en charge nutritionnelle est également souhaitable à la recherche d'une dénutrition, la sarcopénie majorant le risque de complications post-opératoires [124]. Le Tableau 7 présente les items spécifiques au sujet âgé. La

**Tableau 7** Critères d'évaluation pour la cystectomie chez le sujet âgé > 75 ans.

Cas particulier du sujet age
Évaluer les comorbidités Calculer le score G8 et prévoir une consultation oncogériatrique si ≤ 14 Évaluer le risque nutritionnel en préopératoire (IMC, albuminémie) Préférer une dérivation urinaire non continente (Bricker) Discuter d'une voie d'abord mini-invasive Favoriser le concept de récupération améliorée après chirurgie

fonction rénale préopératoire doit être évaluée soigneusement (avec calcul de la clairance selon la formule CKD-EPI) et doit guider le choix de la dérivation urinaire. Un dosage préopératoire du PSA sérique est souhaitable chez l'homme.

Préparation. La préparation intestinale préopératoire par lavement n'est pas recommandée [125]. Un régime sans résidu peut être proposé 3 jours avant l'intervention. Une immunonutrition orale la semaine précédant l'intervention contribue à optimiser la cicatrisation, notamment au niveau intestinal (niveau de preuve 4) [126].

Récupération améliorée après chirurgie. La mise en place d'un programme de réhabilitation précoce (« fast track ») est souhaitable [125]. Cela permet de diminuer la durée d'hospitalisation, d'accélérer la reprise du transit et de diminuer le taux de complication après cystectomie [127,128]. Il repose sur une prise en charge multidisciplinaire pré, per- et postopératoire (Tableau 8) [129].

Recommandations : traitement TVIM localisées	Grade
La cystectomie, précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine en l'absence de contre-indication, est le traitement curatif de référence	A
La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot-assistée en fonction de l'expérience du chirurgien	B
Faire un curage ganglionnaire pelvien étendu quelle que soit la voie d'abord au cours de la cystectomie	A
Une entérocystoplastie est proposée chez l'homme et la femme en l'absence de contre-indication et lorsque la recoupe urétrale est négative à l'examen extemporané	B
Ne pas faire de préparation digestive avant une cystectomie	B
Favoriser la mise en place de protocoles de Récupération Améliorée Après Chirurgie	A
Demander une évaluation oncogériatrique en cas de TVIM chez un sujet de plus de 75 ans et/ou si score G8 ≤14.	B

**Traitements adjuvants**

**Facteurs histopronostiques postcystectomie**

Sur le compte rendu anatomopathologique standard, doivent figurer les éléments suivants [71] :

- macroscopie : matériel adressé, description, taille ;

Tableau 8 Protocole de réhabilitation périopératoire pour une récupération améliorée après cystectomie.	
Critères RAAC	Spécificités pour les cystectomies
<i>Préopératoire</i>	
Information patients	Aide au sevrage tabagique Information sur les dérivations urinaires et le parcours de soin
Optimisation médicale et préhabilitation	Équilibration des pathologies chroniques (HbA1c, BPCO, cardiovasculaire) Préparation physique et/ou pneumologique adaptée Prise en charge des besoins psychosociaux Traitement des anémies
Préparation nutritionnelle	Bénéfice de l'immunonutrition (probable) Bilan nutritionnel systématique (% perte de poids, IMC, albumine)
Préparation mécanique du côlon	Non, préparation digestive per os
Durée du jeûne préopératoire	Liquides clairs jusqu'à 2 heures avant l'intervention
Charge glucidique préopératoire	50 g le matin 2h avant l'intervention
Thromboprophylaxie	Bas de contention
Prémédication	Absence de prémédication
<i>Peropératoire</i>	
Chirurgie	
Chirurgie mini-invasive	Bénéfice/risque de la coelioscopie et du robot non établi
Drainage pelvien	Durée et critères de retrait non établis
Anesthésie	
Prévention de l'hypothermie	Système de réchauffement actif
Optimisation de la volémie	En l'absence de transfusion peropératoire, apports liquidiens intraveineux peropératoires $\leq 5$ mL/kg/h Pas de diurèse peropératoire
Anesthésie locorégionale	Péridurale thoracique ou xylocaïne IV + bloc pariétal
Médicaments de l'anesthésie	Monitoring de la décurarisation
Prévention des nausées et vomissements post opératoires	Score d'APFEL et dexaméthasone à l'induction
Ventilation artificielle protectrice	Volume courant 6–8 mL/kg de poids idéal PEEP 6-8 cm d'eau
Thromboprophylaxie	Bas de contention
Antibioprophylaxie	Protocole SFAR-AFU
<i>Postopératoire</i>	
Retrait précoce de la sonde nasogastrique	Peu d'intérêt d'un sondage nasogastrique précoce et systématique
Prévention de l'iléus	Chewing-gum $\geq 3$ fois/jour à J1 jusqu'à la reprise du transit
Réalimentation précoce	Prudence pour l'alimentation solide compte tenu de la fréquence de l'iléus Boisson sucrée ou nutriments liquide $\leq$ J1
Drainage urinaire	Sondage urétéral : modalités et durée non établis Sondage urétral (néo-vessie) : durée non établie
Analgésie multimodale	$\geq 2$ molécules non morphiniques de classes différentes
Mobilisation précoce	Levée et mise au fauteuil ou mise au fauteuil seule pour le neurologique à J1 Marche à J2
Thromboprophylaxie	Bas de contention, HBPM
Critères de déperfusion	Protocollisé pour favoriser la mobilisation et limiter la iatrogénie
Critères de sortie	Protocollisé sur l'évaluation des signes infectieux, la mobilisation, l'alimentation
Réalisation d'audit	Audit réalisé à J2

- type histologique, stade, grade, présence de carcinome in situ, envahissement lymphovasculaire, nécrose tumorale  $\pm$  lésions associées (lésions planes, inflammatoires) ;
- nombre de ganglions, et, si envahis, nombre des ganglions positifs et rupture capsulaire ganglionnaire et taille de la métastase la plus volumineuse ;

- statut des marges chirurgicales.

Les facteurs histopronostiques reconnus sont [71] : le stade, le statut ganglionnaire (et en cas de tumeur pN+, et l'effraction capsulaire), l'association avec du carcinome in situ, les variants histologiques, l'envahissement

lymphovasculaire, la multifocalité, la nécrose tumorale et les marges chirurgicales positive notamment au niveau péritonéal.

### Chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie néoadjuvante a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la chimiothérapie postopératoire reste débattue. Plusieurs essais randomisés, dont le dernier publié en 2015, n'ont pas réussi à démontrer le bénéfice en survie globale de la chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie à la récurrence pour les tumeurs pT3-T4 ou pN+ [130,131]. La plupart de ces études n'étaient pas parvenues à inclure le nombre de sujets initialement prévu. Dans une méta-analyse publiée en 2014, il existait une tendance à l'amélioration de la survie globale avec une amélioration significative de la survie sans progression versus surveillance [132].

Par conséquent, la chimiothérapie adjuvante peut être proposée en cas de tumeur à haut risque de récurrence sur les données de l'analyse anatomopathologique et notamment : stade pT3 et pT4, statut ganglionnaire N+, marges chirurgicales positives [133]. Elle doit être discutée au cas par cas avec les patients, en évaluant la balance bénéfique/risque. Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clairance <60 mL/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas. Il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie adjuvante après une chimiothérapie néoadjuvante.

### Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie adjuvante est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques. Les résultats d'un essai de phase 2 randomisé sont en faveur d'une amélioration de la survie sans récurrence locale après radiothérapie adjuvante en association avec la chimiothérapie (Gemcitabine + Cisplatine) versus chimiothérapie adjuvante seule chez les patients  $\geq$  pT3b et/ou pN+ [134]. L'essai randomisé français GETUG-AFU 30 (Bladder-ART, NCT03333356) est actuellement ouvert pour répondre à cette question.

### Surveillance postcystectomie

La surveillance après cystectomie repose sur la fibroscopie, la cytologie urinaire, la biologie et la réalisation d'une imagerie de coupe avec temps tardifs. L'imagerie de référence dans la surveillance d'une TVIM est l'uro-TDM couplé au scanner thoracique [71,135]. En cas de contre-indication à la réalisation de l'uro-TDM (patients avec une clairance de créatinine <45 mL/min, allergie aux produits de contraste iodés), l'uro-IRM représente une excellente alternative pour la surveillance [135]. Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la TEP-TDM au 18 FDG n'est pas recommandée pour la surveillance ou en cas de récurrence.

En cas de préservation de l'urètre, il est recommandé de le surveiller annuellement par cytologie urinaire et fibroscopie. La surveillance doit être plus fréquente en cas de facteur de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS (niveau de preuve 3) [135,136]. En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [135]. La fréquence du suivi doit être adaptée au stade initial de la maladie.

Recommandations : surveillance après TVIM				
		Examens recommandés	Fréquence	Grade
Après cystectomie	Si pT2	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDM TAP</li> <li>Biologie*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>à 3 et 6 mois,</li> <li>puis tous les 6 mois (pendant 2 ans)</li> <li>puis tous les 6-12 mois (à vie)</li> </ul>	
	Si pT3-T4 et/ou pN+	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDM TAP</li> <li>Biologie*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous les 3 mois (pendant 1 an)</li> <li>puis tous les 6 mois (pendant 5 ans)</li> <li>puis tous les 6-12 mois (à vie)</li> </ul>	
	Si urètre en place	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urétroscopie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>annuelle (5 ans)</li> </ul>	
Après traitement conservateur (RTUV + radiochimiothérapie)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Cystoscopie</li> <li>Cytologie urinaire</li> <li>TDM TAP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tous les 3 mois (pendant 2 ans)</li> <li>puis tous les 6 mois (jusqu'à 5 ans)</li> <li>puis tous les 12 mois (à vie)</li> <li>Idem pT3-T4 après cystectomie</li> </ul>	

\* ionogramme sanguin, NFS, créatinine,  $\pm$  B12, réserve alcaline

## Alternatives thérapeutiques

### Le traitement trimodal (TTM)

Le TTM fait appel à la synergie thérapeutique entre RTUV, radiothérapie et chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement local, la chimiothérapie concomitante ayant pour objectif principal de potentialiser la radiothérapie. En conséquence, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée dans les mêmes conditions qu'avant traitement local par chirurgie (niveau de preuve 2). Le TTM nécessite une coopération multidisciplinaire et une compliance importante des patients. Le but de ce TTM est d'épargner la vessie et ainsi de préserver leur qualité de vie, sans compromettre les résultats carcinologiques [137]. Les résultats du TTM sont bien supérieurs à ceux de la radiothérapie seule [138,139]. Aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale. Plusieurs études comparatives rétrospectives ont montré des résultats contradictoires, avec une survie comparable [140] ou en faveur de la chirurgie [141]. Une méta-analyse publiée en 2018 incluant 30 293 patients n'a

pas montré de différence significative en termes de survie [142]. De plus l'analyse combinée de 6 essais prospectifs ayant inclus 468 patients de 1988 à 2007 dans des protocoles de radio-chimiothérapie avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante a retrouvé des résultats en terme de survie globale et spécifique très comparables à ceux obtenus après cystectomie radicale (survie spécifique à 5 et 10 ans de 71 et 65 % respectivement) [143].

### Indications

Le traitement trimodal peut être considéré comme une alternative thérapeutique à la cystectomie radicale chez des patients bien sélectionnés (niveau de preuve 2). En effet, les critères de bonne réponse à la radiothérapie ont été clairement identifiés dans les essais : tumeurs unifocales, de stade T2 maximum, sans CIS, sans hydronéphrose et réséquées intégralement (niveau de preuve 2) [144,145].

Au-delà des résultats carcinologiques, les questions du pronostic fonctionnel de la vessie et de la qualité de vie doivent être discutées avec le patient. Une altération fonctionnelle majeure de la vessie doit être considérée comme une contre-indication (niveau de preuve 4).

### Modalités

La première étape est une RTUV exhaustive : elle se doit d'être complète. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée selon les mêmes modalités qu'avant cystectomie radicale (niveau de preuve 2). Après résection, le traitement associe une radiothérapie externe et une chimiothérapie radio-sensibilisante de manière concomitante. La radiothérapie externe comprend en général une dose initiale de 40 Gy sur la vessie et les aires ganglionnaires, un boost à 54 Gy sur la vessie entière et un autre boost sur la tumeur pour atteindre une dose totale de 64-65 Gy. Le choix de chimiothérapie radio-sensibilisante est documenté par des études de phase III pour le cisplatine [138] ou l'association mitomycine C/5-fluorouracile (FD2), mais d'autres protocoles ont aussi été utilisés. Dans un essai de phase 1, la gemcitabine a été utilisée avec une bonne tolérance et des résultats prometteurs [146].

### Survie et cystectomie de rattrapage

La survie spécifique à 5 ans après TTM atteint 50 à 82 % et la survie globale 36 à 74 % [139,147-151]. Le taux de cystectomie de rattrapage est de 10 à 30 % [143] avec un taux de complications similaire à la cystectomie radicale d'emblée [152]. La majorité des récurrences après TTM se font sur le mode non infiltrant et peuvent être traitées de façon conservatrice [139].

### Suivi après traitement trimodal

Le suivi repose sur la cytologie urinaire, la cystoscopie, le scanner TAP. La fréquence de la surveillance vésicale est détaillée ci-dessus et doit être poursuivie à vie.

### Cystectomie partielle

Elle est indiquée dans à peine 5 % des TVIM. Les critères de sélection sont : lésion unifocale et primitive d'une portion mobile de la vessie à plus de 2 cm du col et du trigone, absence de CIS, taille  $\leq$  4 cm et stade T3a maximum (niveau de preuve 4). La cystectomie partielle est également optionnelle dans certains cas de TV intradiverticulaire. La chirurgie partielle ne dispense pas d'effectuer un curage ganglionnaire associé.

## Traitements palliatifs

### Radiothérapie seule

Elle n'est discutée qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et de contre-indication à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative (niveau de preuve 3). Les facteurs pronostiques sont l'âge, le stade, la taille de la tumeur, la dilatation du haut appareil, la qualité de la résection initiale et la présence de CIS [153].

La radiothérapie palliative à but hémostatique a une bonne efficacité initiale mais modeste dans le temps (médiane 3 à 6 mois). Elle n'est envisageable qu'en cas de contre-indication à l'anesthésie ou d'échec de l'hémostase endoscopique et en cas d'espérance de vie limitée.

### RTUV itératives

La RTUV seule ne peut être considérée comme une option thérapeutique pour les TVIM que pour les patients non éligibles à la cystectomie ou à un TMM dont l'espérance de vie est courte pour une tumeur unique pT2 d'une taille inférieure à 3 cm sans CIS à distance (niveau de preuve 2).

### Chirurgie palliative

La cystectomie palliative sans curage est une option en cas de cancer localement avancé (T4b) responsable de symptômes locaux invalidants : troubles mictionnels, douleur, hématurie non contrôlée. L'exérèse est associée soit à une dérivation transiléale des urines, soit à des urétérostomies cutanées.

L'obstruction du haut appareil par envahissement des uretères ou par compression ganglionnaire chez les patients non opérables peut nécessiter une dérivation urinaire palliative sans geste vésical (urétérostomie, néphrostomie).

## TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N+ M0)

Les patients avec atteinte ganglionnaire initiale ont un pronostic beaucoup plus réservé, ce d'autant qu'ils ont une atteinte rétropéritonéale (versus atteinte pelvienne seule) mais sont également plus sensibles à la chimiothérapie [154]. Une approche multimodale peut leur être proposée, avec une chimiothérapie première. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète après chimiothérapie d'induction, une cystectomie pourra être réalisée. Les patients ayant une réponse histologique complète sur le curage ganglionnaire ont une survie estimée de 66 % à 5 ans (niveau de preuve 4) [155]. Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques [156] et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi. Pour les patients classés T4 au moment du bilan d'extension, avec une tumeur jugée non extirpable selon les modalités chirurgicales habituelles, une chimiothérapie d'induction ( $\neq$  néo-adjuvant) est également préconisée.

## Traitement et suivi des TVIM métastatiques (T2-T4 M+)

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie à base de Cisplatine (CDDP) avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles

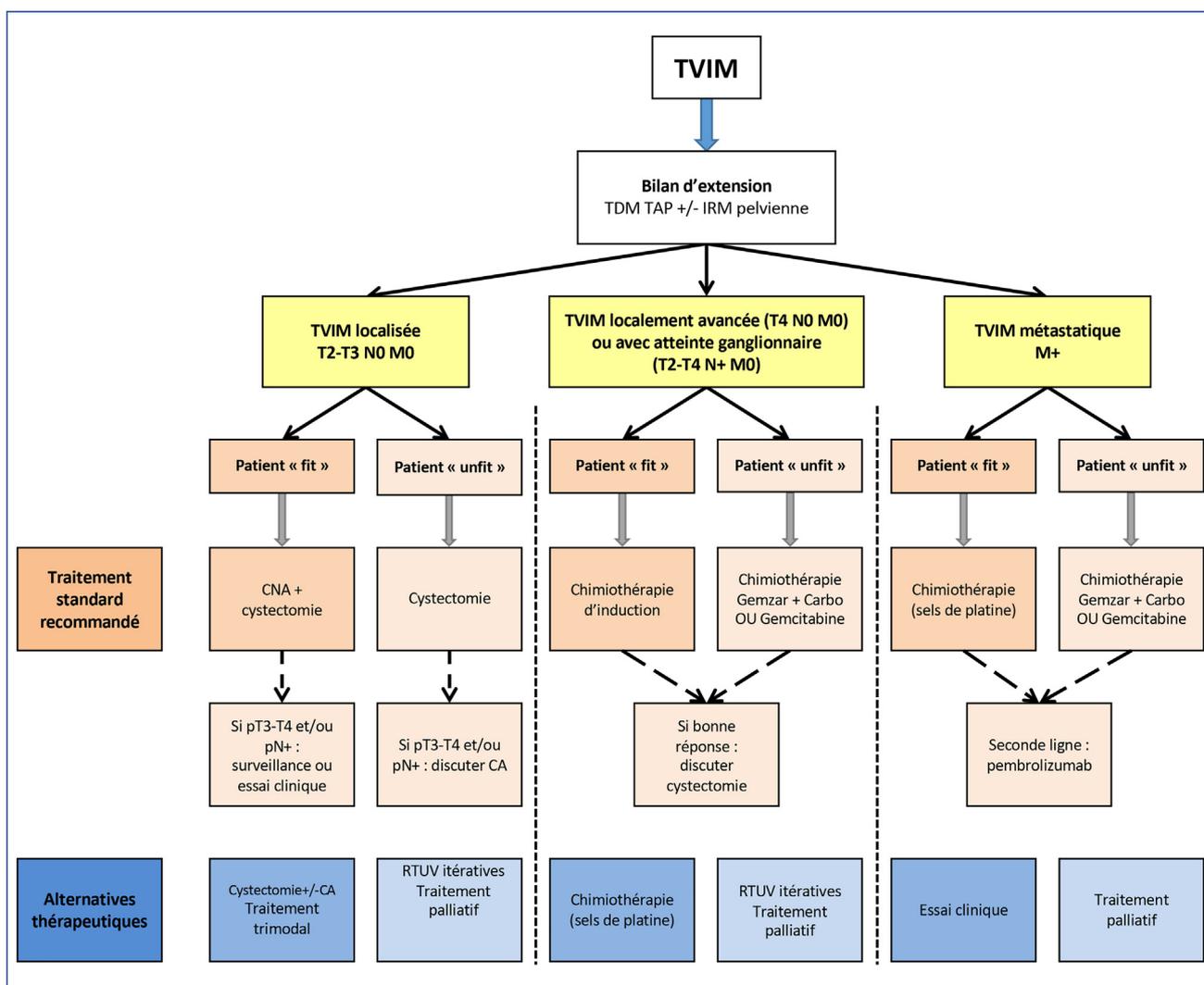


Figure 5. Algorithme de prise en charge des TVIM.

pour cette chimiothérapie [157]. Les deux principaux facteurs impactant la survie sont : un état général altéré (PS > 1) et la présence de métastases viscérales, avec une espérance de vie variant de 18,2 mois si aucun facteur de mauvais pronostic n'est présent à 4,4 mois pour les patients les plus défavorables [158,159]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de cisplatine joue également un rôle important pour la survie globale, classant le patient en « fit » ou « unfit » pour cette chimiothérapie.

### Chimiothérapie de première ligne

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques est le MVAC (Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatine), le MVAC HD (intensifié) ou le GC (Gemcitabine-CDDP) sur un cycle de quatre semaines, avec une médiane de survie globale de 13,8 et 14,8 mois pour le GC et le MVAC respectivement. Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le GC a supplanté le MVAC dans

cette indication [157,160]. Le protocole GC a également été testé sur un cycle de 3 semaines [161], dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21. Le taux de réponse et la survie globale étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma de 3 semaines.

Néanmoins, seuls 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine, les autres étant considérés comme inéligibles (« unfit ») soit du fait d'une clairance de la créatinine <60 mL/min, soit d'une altération de l'état général (PS > 1). En cas d'altération de la fonction rénale, l'alternative est le carboplatine en combinaison avec de la gemcitabine, néanmoins le carboplatine est inférieur au cisplatine [162]. Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012 [163], comparant une association méthotrexate, carboplatine et vinblastine (M-CAVI) au carboplatine-gemcitabine (G-Carbo), avec un taux de réponse objective de 30 % versus 41 % respectivement et des effets secondaires de grade

3 de 21 % et 9 % respectivement. La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 vs 9,3 mois pour le bras G-Carbo. Pour les patients non éligibles à une polychimiothérapie et notamment à base de sels de platine, une monochimiothérapie par Gemcitabine a une efficacité démontrée dans 3 essais de phase II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète [164], peu de toxicité (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois. Plus récemment deux inhibiteurs de la voie PD-1 ont été étudiés (pembrolizumab et atezolizumab) en essai de phase I/II pour ces patients « unfit », avec une survie globale allant de 9,7 à 15,9 mois [165,166]. Ces résultats sont à confirmer dans des essais plus larges avant utilisation en pratique courante. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

### Stratégies de seconde ligne

Un seul cytotoxique, la Vinflunine, a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls [167] : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois. En raison de toxicités induites par ce traitement (neutropénie grade 3/4 : 50 %, constipation grade 3/4 : 16 %), seuls les patients ayant un PS < 2 ont été inclus dans cette phase III, avec une réduction de dose pour les patients ayant des antécédents de radiothérapie pelvienne. À ce jour, cette molécule possède une AMM dans cette indication, mais n'est pas remboursée sur la liste en sus de médicaments onéreux, rendant difficile sa prescription.

Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de six mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne [168].

Sur les 5 molécules d'immunothérapie testées en deuxième ligne métastatique, seules deux ont été étudiées en essai de phase III [169,170]. Si l'atezolizumab n'a pas pu prouver son bénéfice comparé à la chimiothérapie avec une survie globale de 8,6 mois sur une population non sélectionnée, les résultats du pembrolizumab sont positifs avec une survie globale à 10,3 mois, versus 7,4 mois dans le bras chimiothérapie. Le pembrolizumab vient d'obtenir une AMM et est en attente de remboursement qui permettra son utilisation dans cette indication (niveau de preuve 1). Néanmoins seuls 25 % des patients ont un bénéfice clinique à l'immunothérapie et si l'expression de PDL-1 par les cellules tumorales ou dans le microenvironnement semble favoriser la réponse, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre. De nombreux travaux sont en cours, notamment sur l'évaluation de la charge mutationnelle et les classifications moléculaires comme potentiels marqueurs prédictifs [171].

Un algorithme de prise en charge des TVIM est proposé sur la Fig. 5.

### Déclaration de liens d'intérêts

FA, EC, PC et SB déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.  
NH : Pierre Fabre, MSD, Astra Zeneca, Roche, BMS, Pfizer.

### Ce qui a changé entre 2016 et 2018 dans les recommandations des TVIM.

Bilan d'extension	L'IRM multiparamétrique abdomino-pelvienne permet une bonne stadification locale et ganglionnaire
Traitement chirurgical	La cystectomie par voie laparoscopique ou robot-assistée peut être envisagée, avec des résultats oncologiques qui semblent équivalents L'inclusion de tous les patients dans un protocole de réhabilitation périopératoire pour une récupération améliorée après chirurgie est recommandée
TVIM métastatiques	L'immunothérapie par Pembrolizumab a démontré un bénéfice en survie globale chez les patients métastatiques en deuxième ligne après chimiothérapie

GP : Janssen, Ipsen, Roche, MSD, Pfizer, BMS, Novartis.  
YN : Astra Zeneca, BMS, Ipsen, Medac, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi.

AML : Ipsen, Janssen, Bouchara recordati.

MR (Roumiguié) : consultant Bayer, Janssen, Arquer ; co-investigateur MSD ; présentations Ferring, Ipsen, Fabre, Roche, Bayer.

MR (Rouprêt) : consultant Coloplast, Bouchara Recordati, MSD, Ipsen, Janssen, Sanofi-Pasteur, Astellas, Roche.

EX : Janssen, Ipsen, Ferring.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd\\_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd\\_700659&text](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text).

### Références

- [1] Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, et al. Recommandations en oncurologie 2016-2018 du CCAFU : tumeurs de la vessie. Prog Urol 2016;27(Suppl. 1):S67–91, [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-7087\(16\)30704-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-7087(16)30704-7).
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. Cancer J Clin 2018;68:7–30, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21442>.
- [3] Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N, et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry : a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. Cancer Epidemiol 2013;37:99–114, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.10.010>.
- [4] Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stolidi M, Kastania AN, et al. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemio-

- logic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48:1764–75, <http://dx.doi.org/10.1080/10934529.2013.823329>.
- [5] Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol* 2014;88:1479–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-014-1296-5>.
- [6] Underwood JM, Richards TB, Henley SJ, Momin B, Houston K, Rolle I, et al. Decreasing trend in tobacco-related cancer incidence. United States 2005–2009. *J Community Health* 2015;40:414–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10900-014-9951-6>.
- [7] Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1862–70, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.77>.
- [8] Montella M, Di Maso M, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:720, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1769-9>.
- [9] Liu Q, Liao B, Tian Y, Chen Y, Luo D, Lin Y, et al. Total fluid consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis with updated data. *Oncotarget* 2017;8:55467–77, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.18100>.
- [10] Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2014;40:198–203.
- [11] Association Française d’Urologie (AFU), Société Française d’Hygiène Hospitalière (SFHH), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) de l’adulte; 2015.
- [12] Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013;20:602–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.1.x>.
- [13] Rink M, Babjuk M, Catto JWF, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol* 2013;64:624–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.07.007>.
- [14] Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinic acid fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer* 2015;15:566, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1571-8>.
- [15] Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:203–5.
- [16] Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859–61, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000169424.797022.6d> [discussion 861].
- [17] Panebianco V, Osimani M, Lisi D, Santucci E, Ciccariello M, Iori S, et al. 64-detector row CT cystography with virtual cystoscopy in the detection of bladder carcinoma: preliminary experience in selected patients. *Radiol Med* 2009;114:52–69, <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-008-0350-x>.
- [18] Raman SP, Fishman EK. Bladder malignancies on CT: the underrated role of CT in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:347–54, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.13.12021>.
- [19] Sadow CA, Silverman SG, O’Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249:195–202, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2491071860>.
- [20] Martingano P, Stacul F, Cavallaro M, Casagrande F, Cernic S, Belgrano M, et al. 64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med* 2010;115:920–35.
- [21] Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, Hellman RS, Eastwood D, See WA. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008;179:862–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.061> [discussion 867].
- [22] Knox MK, Cowan NC, Rivers-Bowerman MD, Turney BW. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1317–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2008.07.003>.
- [23] Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1481–7, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.08.1318>.
- [24] Lee CH, Tan CH, Faria S, de C, Kundra V. Role of imaging in the local staging of urothelial carcinoma of the bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:1193–205, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.17114>.
- [25] Panebianco V, De Berardinis E, Barchetti G, Simone G, Leonardo C, Grompone MD, et al. An evaluation of morphological and functional multi-parametric MRI sequences in classifying non-muscle and muscle invasive bladder cancer. *Eur Radiol* 2017;27:3759–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-4758-3>.
- [26] Razik A, Das CJ, Sharma S, Seth A, Srivastava DN, Mathur S, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 3.0 T in predicting muscle invasion in urinary bladder cancer: utility of evaluating the morphology of the reactive tumor stalk. *Abdom Radiol (NY)* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-018-1458-7>.
- [27] Ohgiya Y, Suyama J, Sai S, Kawahara M, Takeyama N, Ohike N, et al. Preoperative T staging of urinary bladder cancer: efficacy of stalk detection and diagnostic performance of diffusion-weighted imaging at 3T. *Magn Reson Med Sci* 2014;13:175–81.
- [28] Wu L-M, Chen X-X, Xu J-R, Zhang X-F, Suo S-T, Yao Q-Y, et al. Clinical value of T2-weighted imaging combined with diffusion-weighted imaging in preoperative T staging of urinary bladder cancer: a large-scale, multiobserver prospective study on 3.0-T MRI. *Acad Radiol* 2013;20:939–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.02.012>.
- [29] Zhai N, Wang Y-H, Zhu L-M, Wang J-H, Sun X-H, Hu X-B, et al. Sensitivity and specificity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of bladder cancers. *Clin Invest Med* 2015;38:E173–84.
- [30] Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. *Radiology* 2018;286:502–11, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017171028>.
- [31] Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017;95:46–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.021>.

- [32] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:153–5, <http://dx.doi.org/10.1308/003588408X242006>.
- [33] Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris system for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology. *Acta Cytol* 2016;60:185–97, <http://dx.doi.org/10.1159/000446270>.
- [34] Mbeutcha A, Lucca I, Mathieu R, Lotan Y, Shariat SF. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2016;43:47–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2015.08.005>.
- [35] Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014;23:206–13, <http://dx.doi.org/10.3109/13645706.2014.880065>.
- [36] Wu Y-P, Lin T-T, Chen S-H, Xu N, Wei Y, Huang J-B, et al. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5372, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005372>.
- [37] Kramer MW, Altieri V, Hurle R, Lusuardi L, Merseburger AS, Rassweiler J, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3:567–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.004>.
- [38] Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014;12:301, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-12-301>.
- [39] Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, Masui S, Yabana T, Sasaki T. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017;119:276–82, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.13599>.
- [40] Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197:548–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.061>.
- [41] Gakis G, Fahmy O. Systematic review and meta-analysis on the impact of hexaminolevulinate- versus white-light guided transurethral bladder tumor resection on progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2016;2:293–300, <http://dx.doi.org/10.3233/BLC-160060>.
- [42] Tran K, Severn M. Blue light cystoscopy in patients with suspected non-muscle invasive bladder carcinoma: a review of clinical utility. Ottawa (ON): Canadian agency for drugs and technologies in health; 2017.
- [43] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>.
- [44] Rouprêt M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. Coût-efficacité de la résection transurétrale de vessie en lumière bleue chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant en France. *Prog Urol* 2015;25:256–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.01.004>.
- [45] Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:23880–90, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.13054>.
- [46] Neuzillet Y, Rouprêt M, Wallerand H, Pignot G, Larré S, Irani J, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM): revue du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:989–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2012.04.019>.
- [47] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in Patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69:231–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>.
- [48] Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84:881–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.06.005>.
- [49] Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of restaging transurethral resection for T1 Non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.011>.
- [50] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>.
- [51] Kim HS, Kim M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2014;32:1191–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.008>.
- [52] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>.
- [53] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, et al. Predicting non-muscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195–203, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>.
- [54] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk TaT1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>.
- [55] Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2014;191:341–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.022>.
- [56] Rouprêt M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Coloby P, Rébillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomyicine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant

- pas le muscle (TVNIM). *Prog Urol* 2012;22:920–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2012.05.002>.
- [57] Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009294, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009294.pub2>.
- [58] Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C vs. bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.006>.
- [59] Sousa A, Piñero I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 2016;32:374–80, <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1142618>.
- [60] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012;110:E658–60, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11405.x>.
- [61] Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, Pohar K, Trabulsi E, Woods M, et al. Efficacy and safety of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in the surveillance of bladder cancer: a phase III, comparative multicenter study. *J Urol* 2018;199:1158–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.096>.
- [62] Hernández V, Llorente C, de la Peña E, Pérez-Fernández E, Guijarro A, Sola I. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol* 2016;34, 165e19–23.
- [63] Hurler R, Lazzeri M, Vanni E, Lughezzani G, Buffi N, Casale P, et al. Active surveillance for low risk nonmuscle invasive bladder cancer: a confirmatory and resource consumption study from the BIAS project. *J Urol* 2018;199:401–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.091>.
- [64] Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007;178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.148>.
- [65] van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493–500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.045>.
- [66] Mmeje CO, Guo CC, Shah JB, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, et al. Papillary recurrence of bladder cancer at first evaluation after induction bacillus Calmette-Guérin therapy: implication for clinical trial design. *Eur Urol* 2016;70:778–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.031>.
- [67] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TAT1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124–9.
- [68] Giannarini G, Birkhäuser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol* 2014;65:825–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.049>.
- [69] Casey RG, Catto JWF, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol* 2015;67:876–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.040>.
- [70] Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CPN, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008;180:164–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.037>.
- [71] Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>.
- [72] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Chermiack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171:540–56.e25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>.
- [73] Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72:544–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.030>.
- [74] Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas MD. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1045–54, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.180.4.1801045>.
- [75] Oz II, Altinbas NK, Serifoglu I, Oz EB, Yagci C. The role of computerized tomography in the assessment of perivesical invasion in bladder cancer. *Pol J Radiol* 2016;81:281–7, <http://dx.doi.org/10.12659/PJR.896752>.
- [76] Kim JK, Park S-Y, Ahn HJ, Kim CS, Cho K-S. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004;231:725–31, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2313021253>.
- [77] Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193:239–45, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.193.1.8090898>.
- [78] Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989;173:435–40, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.173.2.2798874>.
- [79] Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 2008;81:399–402, <http://dx.doi.org/10.1159/000167836>.
- [80] Lodde M, Lacombe L, Friede J, Morin F, Saourine A, Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010;106:658–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09212.x>.
- [81] Picchio M, Treiber U, Beer AJ, Metz S, Bössner P, van Randenborgh H, et al. Value of 11C-choline PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med* 2006;47:938–44.
- [82] Horn T, Zahel T, Adt N, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int* 2016;96:51–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000440889>.
- [83] Chakiba C, Cornelis F, Descat E, Gross-Goupil M, Sargos P, Roubaud G, et al. Dynamic contrast enhanced MRI-derived parameters are potential biomarkers of therapeutic response in bladder carcinoma. *Eur J Radiol* 2015;84:1023–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.026>.

- [84] Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJG. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011;66:1140–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2011.05.019>.
- [85] Wang H, Pui MH, Guo Y, Li S, Guan J, Zhang X, et al. Multiparametric 3-T MRI for differentiating low-vs. high-grade and category T1 vs. T2 bladder urothelial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:330–4, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.14.13147>.
- [86] Zhou G, Chen X, Zhang J, Zhu J, Zong G, Wang Z. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging at 3.0T to assess aggressiveness of bladder cancer. *Eur J Radiol* 2014;83:2013–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.08.012>.
- [87] Kobayashi S, Koga F, Yoshida S, Masuda H, Ishii C, Tanaka H, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. *Eur Radiol* 2011;21:2178–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2174-7>.
- [88] Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, Okada S, Takahashi S, Kawai T, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging-accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology* 2009;251:112–21, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2511080873>.
- [89] Sevcenco S, Ponthold L, Heinz-Peer G, Fajkovic H, Haitel A, Susani M, et al. Prospective evaluation of diffusion-weighted MRI of the bladder as a biomarker for prediction of bladder cancer aggressiveness. *Urol Oncol* 2014;32:1166–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.04.019>.
- [90] Kobayashi S, Koga F, Kajino K, Yoshita S, Ishii C, Tanaka H, et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:172–8, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24148>.
- [91] Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, Ishii C, Tanaka H, Tanaka H, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e21–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.065>.
- [92] Nguyen HT, Shah ZK, Mortazavi A, Pohar KS, Wei L, Jia G, et al. Non-invasive quantification of tumour heterogeneity in water diffusivity to differentiate malignant from benign tissues of urinary bladder: a phase I study. *Eur Radiol* 2017;27:2146–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4549-2>.
- [93] Nguyen HT, Jia G, Shah ZK, Pohar K, Mortazavi A, Zynger DL, et al. Prediction of chemotherapeutic response in bladder cancer using K-means clustering of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI pharmacokinetic parameters. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:1374–82, <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24663>.
- [94] Nguyen HT, Mortazavi A, Pohar KS, Zynger DL, Wei L, Shah ZK, et al. Quantitative assessment of heterogeneity in bladder tumor MRI diffusivity: can response be predicted prior to neoadjuvant chemotherapy? *Bladder Cancer* 2017;3:237–44, <http://dx.doi.org/10.3233/BLC-170110>.
- [95] Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The diagnostic performance of MRI for detection of lymph node metastasis in bladder and prostate cancer: an updated systematic review and diagnostic meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:W95–109, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.18481>.
- [96] Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;273:125–35, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132921>.
- [97] Zhou M, Lu B, Lv G, Tang Q, Zhu J, Li J, et al. Differential diagnosis between metastatic and non-metastatic lymph nodes using DW-MRI: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1119–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1895-9>.
- [98] Papalia R, Simone G, Grasso R, Augelli R, Faiella E, Guaglianone S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases. *BJU Int* 2012;109:1031–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10446.x>.
- [99] Wang H, Pui MH, Guo Y, Yang D, Pan B, Zhou X. Diffusion-weighted MRI in bladder carcinoma: the differentiation between tumor recurrence and benign changes after resection. *Abdom Imaging* 2014;39:135–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-013-0038-0>.
- [100] Funatsu H, Imamura A, Takano H, Ueda T, Uno T. Can pre-treatment ADC values predict recurrence of bladder cancer after transurethral resection? *Eur J Radiol* 2012;81:3115–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.06.009>.
- [101] Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J, Jha G, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World J Urol* 2016;34:1229–37, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-016-1772-z>.
- [102] Lu Y-Y, Chen J-H, Liang J-A, Wang H-Y, Lin C-C, Lin W-Y, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2411–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.07.018>.
- [103] Witjes JA, Lebet T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017;71:462–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>.
- [104] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-Step meta-analysis. *Oncologist* 2016;21:708–15, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0440>.
- [105] Lavery HJ, Stensland KD, Niegisch G, Albers P, Droller MJ. Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. *J Urol* 2014;191:898–906, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.142>.
- [106] Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;67:241–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.007>.
- [107] Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140–53, <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0623>.
- [108] Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, Andrade MD, Zhou Y, Serebriiskii IG, et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:959–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.009>.
- [109] Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, Michaut M, Schlicker A, Peters D, et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2016;69:384–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.014>.
- [110] Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. Multicenter prospective phase II trial of neoad-

- juvant dose-dense gemcitabine plus cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0158>.
- [111] Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol* 2003;169:110–5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000039620.76907.0d> [discussion 115].
- [112] Mmeje CO, Benson CR, Nogueras-González GM, Jayaratna IS, Gao J, Siefker-Radtke AO, et al. Determining the optimal time for radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14211>.
- [113] Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP. Memorial sloan kettering cancer center bladder cancer surgical trials group. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 2014;371:389–90, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1405213>.
- [114] Raza SJ, Wilson T, Peabody JO, Wiklund P, Scherr DS, Al-Daghmin A, et al. Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2015;68:721–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.021>.
- [115] Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: A randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67:1042–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.043>.
- [116] Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:376–401, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.007>.
- [117] Rozet F, Lesur G, Cathelineau X, Barret E, Smyth G, Soon S, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol* 2008;179:2170–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.112> [discussion 2174–2175].
- [118] Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaa-ban AA, Taha NM, et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol* 2004;172:885–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000133986.29257.bf>.
- [119] Larré S, Quintens H, Houédé N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. Intérêt du curage ganglionnaire dans les tumeurs urothéliales infiltrantes de la vessie (TVIM) et de la voie excrétrice supérieure (TVES): article de revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:380–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2012.02.002>.
- [120] Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:1065–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.031>.
- [121] Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012;62:662–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.057>.
- [122] Boorjian SA, Kim SP, Tollefson MK, Carrasco A, Cheville JC, Thompson RH, et al. Comparative performance of comorbidity indices for estimating perioperative and 5-year all cause mortality following radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2013;190:55–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.010>.
- [123] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 2014;9:e115060, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>.
- [124] Mayr R, Fritsche H-M, Zeman F, Reiffen M, Siebertz L, Niessen C, et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2259-x>.
- [125] Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32:879–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.014>.
- [126] Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of immunonutrition for cystectomy on immune response and infection rates: a pilot randomized controlled clinical trial. *Eur Urol* 2016;69:389–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.019>.
- [127] Tyson MD, Chang SS. Enhanced recovery pathways vs. standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol* 2016;70:995–1003, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.031>.
- [128] Tan WS, Tan M-Y, Lamb BW, Sridhar A, Mohammed A, Baker H, et al. Intracorporeal robot-assisted radical cystectomy, together with an enhanced recovery programme, improves postoperative outcomes by aggregating marginal gains. *BJU Int* 2018;121:632–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14073>.
- [129] Pang KH, Groves R, Venugopal S, Noon AP, Catto JWF. Prospective implementation of enhanced recovery after Surgery protocols to radical cystectomy. *Eur Urol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.07.031>.
- [130] Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:695–700, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr354>.
- [131] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fosså SD, Agerbæk M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76–86, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71160-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71160-X).
- [132] Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66:42–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.033>.
- [133] Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao C-K, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825–32, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.64.1076>.
- [134] Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs. adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153:e174591, <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2017.4591>.
- [135] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Rouprêt M, Comperat E, Larré S, et al. Surveillance des carcinomes urothéliaux: revue du

- Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2015;25:616–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.05.012>.
- [136] Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60:1266–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.030>.
- [137] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>.
- [138] Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31:985–90.
- [139] James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1477–88, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1106106>.
- [140] Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunavim R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy vs. bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* 2017;35:2299–305, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2327>.
- [141] Seisen T, Sun M, Lipsitz SR, Abdollah F, Leow JJ, Menon M, et al. Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2017;72:483–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.038>.
- [142] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:43–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.002>.
- [143] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5548>.
- [144] Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 2012;61:705–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>.
- [145] Rödel C, Weiss C. Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: can we continue to ignore the evidence? *J Clin Oncol* 2014;32:3787–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.5521>.
- [146] De Santis M, Bachner M, Cerveny M, Kametrise G, Steininger T, Königsberg R, et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol* 2014;25:1789–94, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu209>.
- [147] Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69:80–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.060>.
- [148] Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102:1345–53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x>.
- [149] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II R.T.O.G study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73:833–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036>.
- [150] Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 2010;57:1058–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.002>.
- [151] Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:261–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>.
- [152] Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006;11:630–40, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-630>.
- [153] Chung PWM, Bristow RG, Milosevic MF, Yi Q, Jewett MAS, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:303–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2006.09.015>.
- [154] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859–66, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022148>.
- [155] Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Urol Oncol* 2016;34:59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.08.012.e1-8>.
- [156] Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165:62–4, <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-200101000-00015> [discussion 64].
- [157] von der Maase H, Sengeløv L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>.
- [158] Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
- [159] Sonpavde G, Galsky MD, Bellmunt J. A new approach to second-line therapy for urothelial cancer? *Lancet Oncol* 2013;14:682–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70175-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70175-X).
- [160] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fosså SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.032>.
- [161] Als AB, Sengeløv L, von der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder can-

- cer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2008;47:110–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02841860701499382>.
- [162] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.029>.
- [163] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
- [164] von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11–9, <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.3.1.11>.
- [165] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQM, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18:212–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30007-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30007-4).
- [166] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- [167] Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466–72, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt007>.
- [168] Edeline J, Lloriot Y, Culine S, Massard C, Albigès L, Blesius A, et al. Accelerated M.V.A.C chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer* 2012;48:1141–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.022>.
- [169] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Lloriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- [170] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
- [171] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).