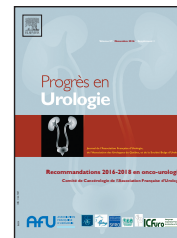




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2016-2018

Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie

CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer

M. Rouprêt^{a,*}, Y. Neuzillet^a, A. Masson-Lecomte^a,
P. Colina^a, E. Compérat^a, F. Dubosq^a, N. Houédé^a,
S. Larré^a, G. Pignot^a, P. Puech^a, M. Roumiguié^a,
E. Xylinas^a, A. Méjean^a

^aComité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe vessie, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

MOTS CLÉS

(MeSH) Carcinome urothélial ;
Cytologie urinaire ;
Tumeurs de la vessie ;
Cancer ;
BCG ;
Cystectomie ;
Survie

Résumé

Objectif.- Le but du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) était de 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 2013 à 2016 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, carcinome *in situ* [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 *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (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 bacille de Calmette et Guérin (BCG) (schéma d'attaque et d'entretien), voire l'indication d'une cystectomie pour les patients résistants au BCG. Le bilan d'extension d'une TVIM repose sur l'examen TDM abdomino-pelvien et thoracique ; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le *Positron Emission Tomography* (PET)-fluorodéoxyglucose (FDG) sont encore non-recommandés. La cystectomie associée à un curage ganglionnaire pelvien étendu est le traitement de référence des TVIM non métastatiques. Une entérocystoplastie est proposée chez l'homme et la femme en

*Auteur correspondant.

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

KEYWORDS

Keywords
(MeSH) Urothelial carcinoma;
Cytology;
Bladder tumours;
Cancer;
BCG;
Cystectomy;
Survival

l'absence de contre-indication et lorsque la recoupe urétrale est négative à l'examen extemporané. L'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante est reconnu pour toute TVIM quel que soit le stade ; celle-ci est recommandée dès lors que l'état général (PS < 2) et la fonction rénale (clairance de la créatinine \geq 60 ml/mn) l'autorisent (patients « fit »). Pour les TVIM métastatiques, une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (*Gemcitabine and Cisplatin* [GC] ou *Methotrexate, Vinblastin, Doxorubicin and Cisplatin* [MVAC]) est recommandée. En deuxième ligne de traitement, seule l'indication de la vinflunine est aujourd'hui validée, même si les résultats des essais cliniques concernant l'immunothérapie sont encourageants.

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.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Keywords
(MeSH) Urothelial carcinoma;
Cytology;
Bladder tumours;
Cancer;
BCG;
Cystectomy;
Survival

Abstract

Objective.- The purpose of the guidelines national committee CCAFU on bladder cancer was to propose updated french guidelines for non-muscle invasive (NMIBC) and invasive (MIBC) bladder cancers.

Methods.- A Medline search was achieved between 2013 and 2016, 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 tumour. 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 pelvic-abdominal and thoracic CT-scan; MRI and FDG-PET remain optional. Cystectomy associated with extensive pelvic lymph nodes resection is considered the gold standard for non metastatic MIBC. An orthotopic bladder substitution should be proposed to both male and female patients lacking any contraindications and in cases of negative frozen urethral samples. The interest of neoadjuvant chemotherapy is well known for all MIBC, whatever the stage. Thus, neoadjuvant chemotherapy is recommended for all eligible patients according PS (PS <2) and renal function (clearance \geq 60 ml/mn). As regards metastatic MIBC, first-line chemotherapy using platin is recommended (GC or MVAC). In second line treatment, only chemotherapy using vinflunine has been validated to date, even if results of immunotherapy clinical trials are encouraging.

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

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La dénomination TVNIM est utilisée pour les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle et celle de TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor. La classification TNM 2010 fait référence (Tableau 1) [1].

Recommandations pour la classification des TV

Le stade des tumeurs doit être défini selon la classification TNM 2009	Grade A
Le terme « tumeur superficielle de vessie » ne doit plus être utilisé	Grade A

Tableau 1. Classification TNM des tumeurs de la vessie.

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion-carcinome <i>in situ</i>	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculature pT2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) pT2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	TVIM
pT3	Tumeur envahissant le tissu périvésical 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 présacré)

N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)

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

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 quatrième place en incidence et septième rang des décès tous cancers confondus (INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE [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 et le syndrome métabolique ont également été corrélés à une augmentation du risque de TV [7,8]. 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 de cancer et l'Association française d'urologie (AFU) 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 figure 1.

Recommandations : prévention et détection précoce des TV

Faire stopper l'intoxication tabagique est primordial pour réduire le risque évolutif des TVNIM	Grade A
Surveiller les travailleurs exposés à des agents cancérigènes pour la vessie par une cytologie urinaire régulièrement	Grade B

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 (niveau de preuve 4) [1,9].

Bilan d'extension

Endoscopie diagnostique

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie sous anesthésie locale. Il est possible de dépister

Stratégie de surveillance médicale pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérigènes 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.

et traiter ou de ne pas dépister les bactériuries avant une cystoscopie diagnostique (niveau de preuve 3) [10]. 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 hexamino-lévilinate ou de l'imagerie en bandes spectrales étroite (*Narrow-Band Imaging*) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (Ta, T1) et plus particulièrement du CIS [11,12]. 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 utilisation au cours de l'endoscopie diagnostique initiale n'est pas démontré dans la mesure où la résection endoscopique de tumeur de vessie (résection transurétrale de vessie [RTUV]) sera elle-même faite en fluorescence.

Échographie de l'appareil urinaire

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 72 à 95 % pour les tumeurs de type polypoïde ≥ 5 mm, contre 20 % pour les tumeurs < 5 mm (niveau de preuve 3) [13]. Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, une échographie négative n'élimine pas le diagnostic. Une imagerie en coupe (tomodensitométrie ou IRM) couplée à une cystoscopie sera alors réalisée.

Examen tomodensitométrique (TDM) : uro-TDM

L'uro-TDM (ou « uroscanner ») est l'examen de référence pour le bilan d'extension des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES) et de la vessie. Pour les TV, l'uro-TDM

apprécie l'étendue des lésions, une éventuelle infiltration des jonctions urétérovésicales et leur retentissement, l'atteinte de la graisse périvésicale ou des organes adjacents, et l'extension ganglionnaire. Combinée à la cytologie urinaire, l'uro-TDM est une alternative à la cystoscopie conventionnelle lors d'une hématurie massive, de contre-indication ou de difficulté d'interprétation de l'endoscopie (niveau de preuve 4) [9,14]. L'uro-TDM est toujours injectée, si possible sensibilisée par l'injection de furosémide, et doit comporter des clichés reconstruits à la phase excrétoire. Il est recommandé dans l'évaluation initiale d'une TVNIM en cas de multifocalité, de localisation trigonale, lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, ou en cas de suspicion de lésion des voies excrétrices supérieures (niveau de preuve 4) [1].

IRM : uro-IRM

L'uro-IRM est un examen utile pour le bilan d'extension des TV, permettant de différencier les stades T avec une aire sous la courbe ROC d'environ 91 % [15] et une bonne reproductibilité, grâce à des séquences de perfusion qui aident à détecter de minimes prises de contraste et des séquences de diffusion très sensibles, détectant des lésions méconnues par d'autres techniques et guidant l'endoscopie (niveau de preuve 3) [16-18]. L'uro-IRM peut aider également à diagnostiquer les zones d'extension profonde de certaines lésions d'allure superficielles. En raison de son accès limité, l'IRM n'est pas recommandée systématiquement. Il s'agit d'une bonne alternative en cas de contre-indication à l'uro-TDM et lorsqu'il existe une discordance entre l'aspect au scanner et l'anatomopathologie.

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 mais a une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade (niveau de preuve 2) [1]. Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire [19]. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur.

Depuis décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [20]. 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 :

- Matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)
- Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial [CU] de haut grade)
- Présence de cellules urothéliales atypiques
- Présence de cellules urothéliales suspectes de CU de haut grade
- CU de haut grade
- Néoplasie urothéliale de bas grade
- Autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions)

Recommandations : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire		
Résultat de la cytologie	Conduite à tenir (niveau de preuve 4)	
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Refaire pratiquer une cytologie urinaire dans des meilleures conditions	Grade C
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Pas de modification de la prise en charge	Grade C
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection par exemple polyomavirus, inflammation) et refaire pratiquer une cytologie urinaire dans 1 mois	Grade C
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une TV	Grade C
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 [21].

Recommandations : TV - diagnostic préopératoire	
Faire une échographie de l'appareil urinaire exploratoire en cas d'hématurie macroscopique	Grade C
Faire une cystoscopie diagnostique en cas de symptômes évocateurs d'une TV	Grade A
Faire une uro-TDM avant la RTUV lorsque la cystoscopie révèle des tumeurs multiples et/ou trigonales ou lorsque l'examen clinique suspecte une TVIM	Grade B
Faire une cytologie urinaire systématique pour détecter des lésions de haut grade	Grade C

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 examen cyto bactériologique des urines (ECBU) afin d'éliminer une infection urinaire [10]. 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) [22]. La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire (niveau de preuve 3) [23]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de CIS associé est très faible (< 2 %) (niveau de preuve 2). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS.

Utilisation de la luminofluorescence vésicale

La méta-analyse des données brutes de 9 études sur l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévilinate a montré un bénéfice pour [24]:

- 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) ;

- 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).

Lorsqu'elle est disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate 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 hexaminolévulinate dès la première RTUV de toute TVNIM [25].

Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C

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) [26]. Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfico-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 [27]. La méta-analyse des données individuelles de 2 278 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 [27]:

- au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 ;
- une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1.

Dans ces conditions, exclues par une cytologie urinaire suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, une IPOP de MMC est recommandée après la première résection de primodiagnostic de TVNIM (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 et/ou de haut grade ;
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

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 récurrences et de retarder la progression de la tumeur (niveau de preuve 2) [28].

Recommandations : RTUV primo-diagnostic

Faire une analyse de l'ensemble des prélèvements de la RTUV pour le diagnostic de TV : stade, grade et histologie	Grade A
Faire une résection tumorale en monobloc, emportant du détrusor sous-jacent pour une analyse tumorale optimale et améliorer la qualité de la résection	Grade C
Faire la première résection de toute TVNIM avec la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate lorsque l'équipement est disponible	Grade B
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"> au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 (cytologie négative) une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 (cytologie négative) 	Grade A
Faire une RTUV de réévaluation systématique (<i>second look</i>) dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de <ul style="list-style-type: none"> tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) absence de muscle identifié sur la résection initiale 	Grade B

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 ;
- Histologie : type histologique (Tableau 2), stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, présence de la musculature, nécrose tumorale, 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 CU pT1, sans indiquer quelle méthode à employer [29]. Le *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) a recommandé 3 méthodes :

- 1) extension en millimètres en largeur et/ou ;
- 2) extension en profondeur ou ;
- 3) 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.

Tableau 2. Formes anatomopathologiques agressives.

- carcinomes urothéliaux micropapillaires, microkystiques, à différenciation trophoblastique
- carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes purs ou majoritaires*
- formes en nids, plasmocytoïde, sarcomatoïde, rhabdoïde, lymphoépithéliomatoïde, à grandes cellules, indifférenciées
- carcinomes neuroendocrines, à petites cellules, carcinoïdes

*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 < 50 %.

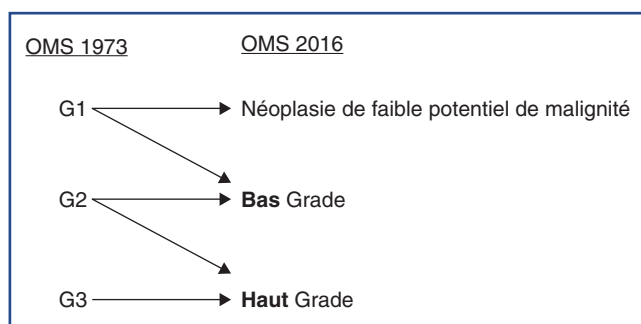


Figure. 2. Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.

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 [29]. Les sous-types reconnus sont :
 - le CU avec différenciation épidermoïde, glandulaire et trophoblastique,
 - le CU en nid, qui a été enrichi par un sous-groupe le CU à grands nids,
 - le CU microcystique,
 - le CU micropapillaire,
 - le CU lymphoépithélioma-like, qui a été mis dans le même groupe que le CU plasmocytoïde. Dans ce groupe se trouve aussi nouvellement le CU en bague à chaton, qui figurait avant dans les adénocarcinomes. Il s'y associe le CU diffus. Les CU diffus sont agressifs,
 - 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.
 - Le CU lymphoma-like,
 - 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 :

- elle 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 musculuse et du chorion ;
- la présence d'emboles vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est recon- nue (niveau de preuve 3) [30].

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. Le résection est indispensable pour les tumeurs présentant un risque élevé ou plus. L'évaluation du risque peut être réalisée à l'aide des tables de l'EORTC [31] ou du CUETO [32] 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.

Recommandations : traitement des TVNIM

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	A
Ne pas faire d'instillation endovésicale de MMC en cas de TV de risque élevé	A
Les instillations endovésicales de MMC avec entretien de 1 an sont plus efficaces que les instillations de BCG sans entretien pour réduire le risque de récurrence pour le TV de risque intermédiaire	A
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 risque élevé	A
Les instillations de BCG sont inefficaces en cas de TV résiduelle	A
Proposer une cystectomie en première intention en cas de TV de très haut risque	C

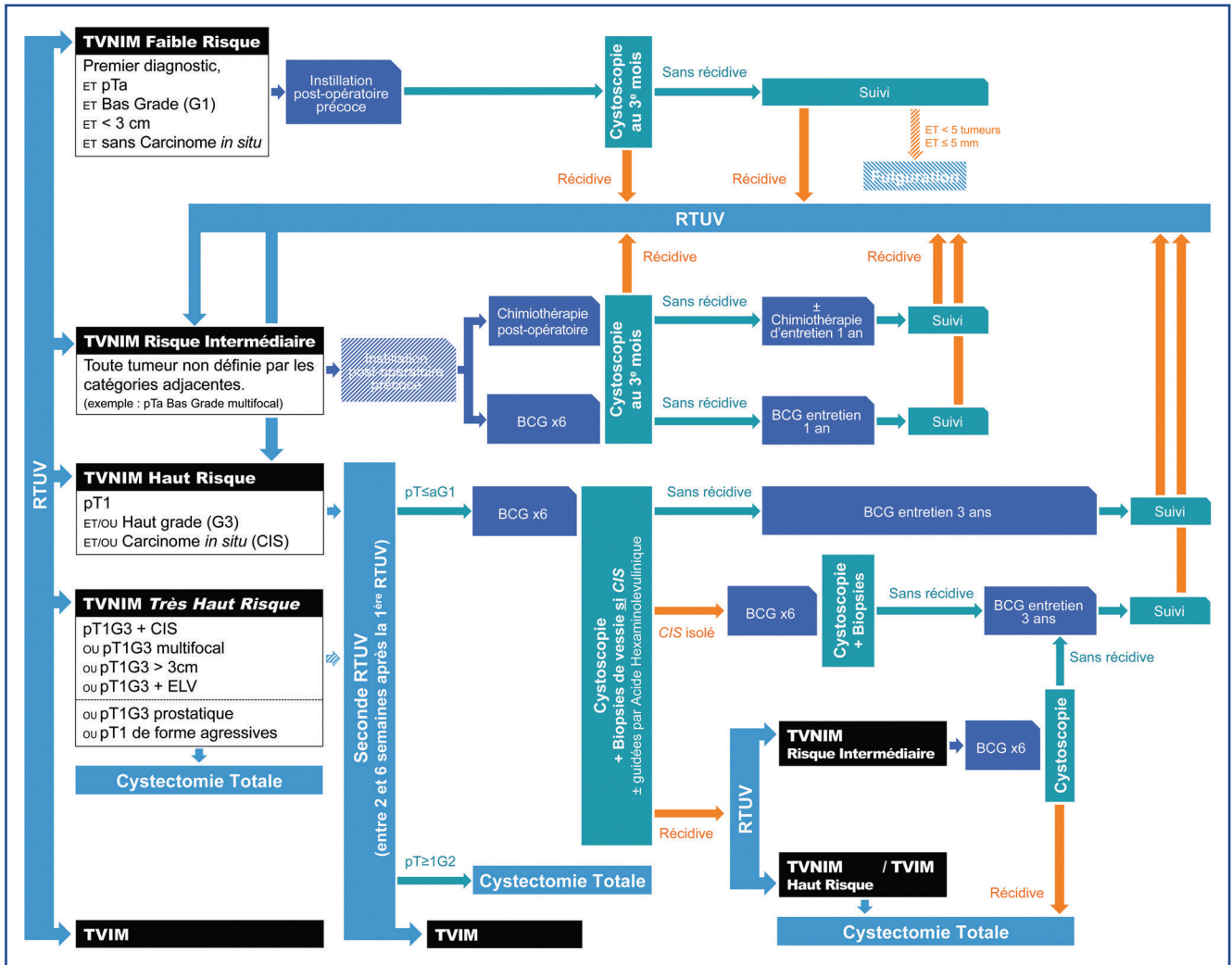


Figure. 3. Algorithme de prise en charge des TVNIM.

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 présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales <ul style="list-style-type: none"> • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS 	Instillations endovésicales <ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressives 	Proposer une cystectomie avec curage * 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

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) [27].

Tumeurs de risque intermédiaire

Elles correspondent à toutes les autres tumeurs urothéliales pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de risque élevé 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 [33] 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, haut grade, présence de présence de 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 [1,33].

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 lympho-vasculaires 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.

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 [1,34].

Chimiothérapie endovésicale

MMC

Le traitement classique est de 6 à 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) [1,35] :

- 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 [35]. 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'autorisation de mise sur le marché (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 risque élevé, la gemcitabine apparaît moins efficace sauf pour les patients réfractaires au BCG (niveau de preuve 2) [36]. 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 sont améliorées avec une tolérance satisfaisante. Les résultats sont limités mais prometteurs avec une diminution de 59 % du risque de récurrence. Une efficacité supérieure au BCG a été rapportée dans une étude randomisée incluant diverses TVNIM [37]. Lorsqu'elle est disponible, cette modalité peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire (niveau de preuve 2) après échec 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	
Faire une alcalinisation des urines et une réduction de la diurèse pour optimiser l'efficacité de la mitomycine C	B
Proposer de préférence des instillations de MMC avec entretien de 1 an, lorsque le BCG n'est pas disponible pour les TV de risque intermédiaire	A

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 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 de 1 an) poursuivies tous les 6 mois jusqu'au trente-sixième mois pour les tumeurs à risque élevé (entretien de 3 ans) (niveau de preuve 1) [1,33].

Contre-indications

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

Contre-indications formelles

- Antécédent de réaction systémique au BCG (infection d'organe ou septicémie à BCG).
- Déficit immunitaire sévère.
- Cystite radique.
- Tuberculose active.

Contre indications relatives

- Persistance d'effets secondaires liés à la précédente instillation au moment de la nouvelle instillation (stade III).
- 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, *Human Immunodeficiency Virus* (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 II) (niveau de preuve 3) [35]. 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) [38].

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 [35]. 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 trois stades de sévérité dont dépend leur prise en charge.

Les effets secondaires majeurs correspondent aux effets secondaires de stade IV 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 spécialisées. Le traitement comprend généralement un traitement par corticoïdes à forte dose et une antibiothérapie antituberculeuse.

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

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

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 heures et < 48 heures	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> • AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	<ul style="list-style-type: none"> • ofloxacine 200 mg à 6 heures et 18 heures • réduction de dose à 1/3 • temps de contact réduit à 1 heure
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • 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) <ul style="list-style-type: none"> • hyperactivité vésicale • hématurie • incontinence urinaire • douleurs sus-pubiennes • brûlures mictionnelles Généraux (syndrome grippal) <ul style="list-style-type: none"> • asthénie • myalgie • fièvre < 38° 5 < 48 heures
Majeurs	<ul style="list-style-type: none"> • détresse respiratoire ou circulatoire • septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épididyme, testicule, rein, foie, articulation) • insuffisance hépatique • réaction allergique (rash cutané, arthralgies)

d'une cystoscopie (niveau de preuve 4). Lorsqu'une diminution de dose est envisagée, elle ne doit pas être réalisée à moins d'un tiers de la dose normale car le BCG est alors très peu efficace, sans diminution des effets secondaires (niveau de preuve 1). Les corticoïdes 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	
Utiliser une check-list ou un autoquestionnaire avant chaque instillation de BCG pour l'évaluation des effets secondaires.	C
Reporter l'instillation de BCG en cas de symptômes persistants au bout de 1 semaine.	C
En cas d'intolérance des instillations de BCG, proposer une ou plusieurs de ces options : paracétamol, AINS, ofloxacin, 6 heures et 18 heures après l'instillation, report de l'instillation, réduction de dose jusqu'à 1/3, diminution du temps de contact. L'oxybutynine est inefficace.	C
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.	B

Débuter immédiatement un traitement par ofloxacin et corticoïde, puis par antituberculeux après avis spécialisé en cas d'effets secondaires majeurs du BCG.	B
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.	C

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) [31].

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 risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue. La figure 4 résume le calendrier de suivi en fonction du risque.

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 CIS 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 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].

Tableau 6. Modalités de suivi des TVNIM.			
	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 12^e mois puis • annuelle pendant 5 ans 	Non	
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans 	Oui	Non systématique*
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e 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	

*La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas.
 TVNIM de faible risque : les récidives 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 récidence mais un faible risque de progression. Les facteurs associés aux récidives sont par ordre décroissant d'importance : La multifocalité, un taux de récidence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC [31].
 TVNIM de risque élevé : le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.

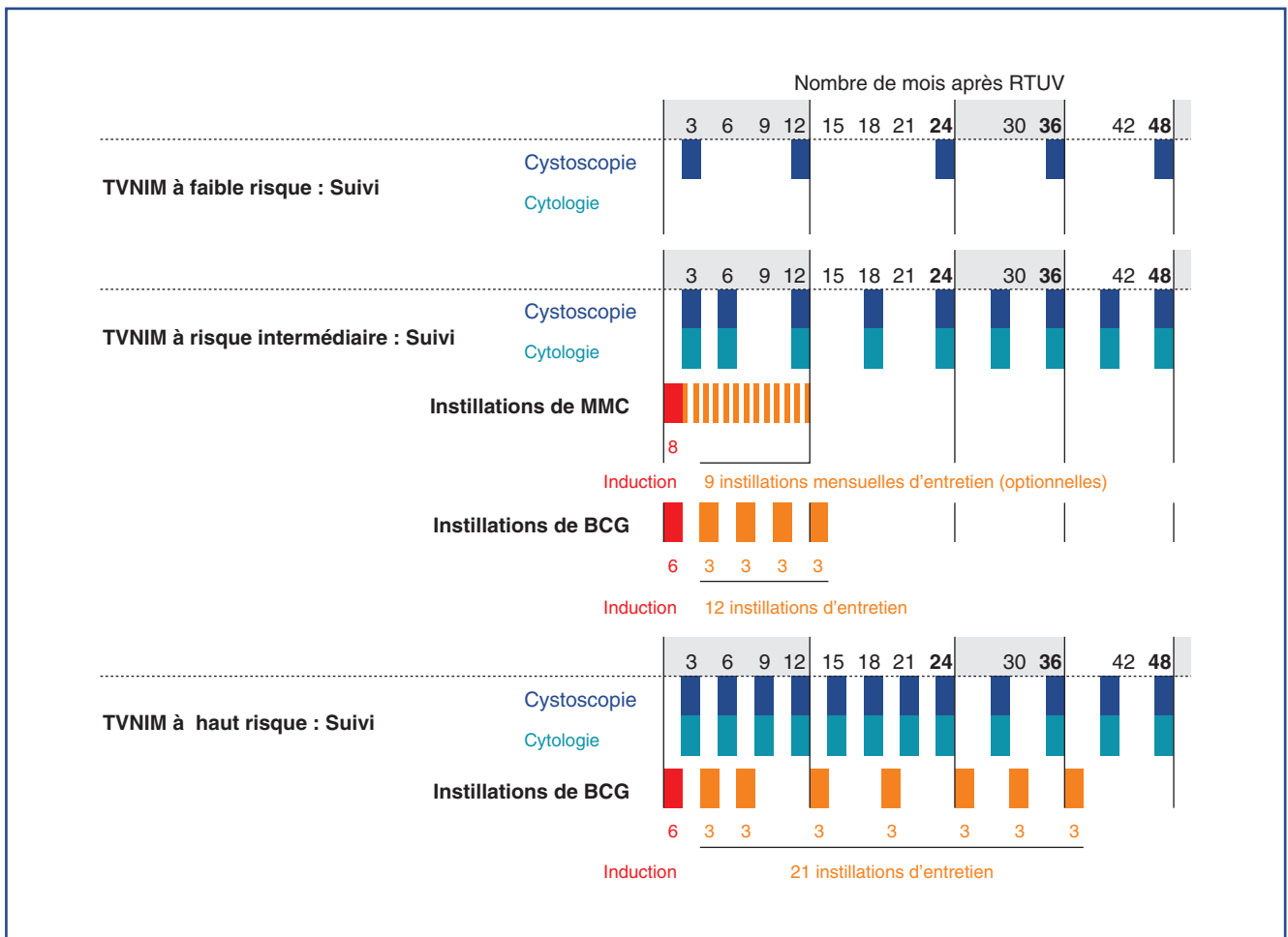


Figure. 4. Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

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.	C
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.	C

Recommandations : surveillance du haut appareil urinaire	Grade
Ne pas réaliser de surveillance systématique par imagerie du haut appareil urinaire dans les TVNIM	C
Faire un uro-scanner à la recherche d'une tumeur du haut appareil dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	C

Traitement des récurrences de TVNIM

Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque

Principes techniques

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 et/ou de haut grade. 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 cinq tumeurs ; taille < 0,5 cm) permettant de diminuer les risques péri-opératoires (niveau de preuve 3) [39].

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 récurrences des TVNIM pour le stade Ta (RR = 4,637 (1,739-12,364) ; $p = 0,002$). Cette technique permet une amélioration de la survie sans récurrence (RR = 0,561 (0,334-0,944) ; $p = 0,029$ (niveau de preuve 2) [24].

IPOP de MMC

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 2 278 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) [27]:

- unique ;
- taille < 3 cm ;
- supposément Ta bas grade ou G1/G2 (cytologie urinaire négative) ;
- après 1 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 (huit 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 1 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) [1,33].

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) [1,33].

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 51-61 % à 10 ans) [40].

Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire

Principes techniques

Utilisation de la lumino fluorescence

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

La lumino fluorescence a amélioré la détection des lésions Ta ainsi que la survie sans récidive dans le groupe des TVNIM de bas risque (voir paragraphe 4.1.1.2). Ainsi, son utilisation est recommandée uniquement pour les récidives de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative) (niveau de preuve 2) [24].

IPOP de MMC

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

D'après la dernière méta-analyse, l'IPOP a un bénéfice en terme de réduction du risque de récidive ultérieure uniquement en cas de récidive (niveau de preuve 1) [27] :

- unique ;
- taille < 3 cm ;
- supposément Ta bas grade ou G1/G2 (cytologie urinaire négative) ;
- après 1 an de rémission (délai sans récidive 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 récidive.

Récidive 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) [1,35].

Récidive 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) [1,35].

Récidive d'une TVNIM initialement classée haut risque

Principes techniques

Utilisation de la lumino fluorescence

La lumino fluorescence 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 récidive. En revanche, la lumino fluorescence n'a pas amélioré la détection des lésions papillaires de haut risque et n'a pas réduit leur risque de récidive (niveau de preuve 2) [24].

IPOP de MMC

Elle n'est pas recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de haut risque (niveau de preuve 1) [27].

Traitement adjuvant à la résection

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

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

Une récidive de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG. Une étude rétrospective a montré que les récidives 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) [41].

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

Selon la même étude rétrospective, la récidive de lésions de haut grade (pTa, pT1) à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avait un risque de récidive 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 deuxième cycle d'induction, le traitement conservateur n'est pas recommandé dans les récidives précoces de haut grade (niveau de preuve 3) [41]. 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 3 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].

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

Une récidive 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).

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

Lors du premier épisode de récidive, 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 récidive de haut grade tardive.

Recommandations : traitement des récidives après BCG			
Délai de récidive	Grade de la TVNIM récidivante	Traitements recommandés	Niveau de preuve
Précoce < 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Grade C
	Haut grade	Cystectomie	Grade B
Tardive > 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Grade C
	Haut grade	RTUV second look et, en l'absence de lésion de haut grade résiduelle, instillations endovésicales BCG	Grade C
		Cystectomie	Grade B

Cas particulier du CIS isolé

Utilisation de la lumino fluorescence

La lumino fluorescence 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) [24].

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 %) [42].

Il est donc recommandé de faire une réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par lumino fluorescence. Si des lésions de CIS persistent, il est recommandé de faire un deuxième cycle d'induction de BCG puis une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par lumino fluorescence. 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 endovésicales 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 1 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 urétérales ou urétrales associées aux récidives de TVNIM après BCG (niveau de preuve 4) [43].

La cystectomie pour CIS résistant aux traitements conservateurs permet une survie globale à 5 ans comprise entre 75 et 89 % [44]. 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 lumino fluorescence vésicale par hexaminolévéline lors de la RTUV lorsque l'équipement est disponible		
Première résection de primodiagnostic	Toutes les tumeurs, sauf en cas de tumeur unifocale, < 3 cm avec cytologie urinaire normale.	Grade B
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).	Grade B
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	Toutes situations.	Grade B
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire	Uniquement pour les récidives de taille < 3 cm et présumées de stade T _a et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative).	Grade B
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).	Grade B

Ce qui a changé entre les recommandations 2013 et 2016 pour les TVNIM.	
Diagnostic endoscopique	Détermination des situations où la luminofluorescence peut être utilisée pour réduire le risque de récurrence des TVNIM (niveau de preuve 2) L'imagerie en bandes spectrales étroite peut être utilisée lors du diagnostic et des RTUV mais les situations où un bénéfice clinique est apporté ne sont pas déterminées (niveau de preuve 3)
Traitements endovésicaux	Détermination des situations où l'IPOP peut être utilisée pour réduire le risque de récurrence des TVNIM (niveau de preuve 2) : après la première résection de primodiagnostic de : <ul style="list-style-type: none"> • au maximum sept tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 • une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 après la résection d'une récurrence <ul style="list-style-type: none"> • unique • taille < 3 cm • supposément pTaG ≤ 2 • après un an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an)

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, 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 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 [45].

Anatomopathologie

Dans un compte rendu anatomopathologique doivent figurer les éléments suivants [46] :

- macroscopie : matériel adressé, description, taille ;

- type histologique, stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, nécrose tumorale, ± lésions associées (lésions planes, inflammatoires) ;
- présence de la musculature sur les copeaux de résection ;
- les sous-types de carcinomes urothéliaux et carcinomes non urothéliaux (généralement de plus mauvais pronostic).

La tendance actuelle est de diviser les TVIM en trois à cinq sous-groupes : basal (*SCC-like*), luminal (avec mutation de *FGFR3* notamment), *p53-like*, ± infiltrée (forte expression des gènes de la réponse immunitaire), ± génétiquement instables [47]. Cette classification n'est pas encore utilisée en pratique clinique.

Bilan d'extension

Examens recommandés

Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) avec temps excrétoire

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé et temps tardif excrétoire est l'examen de référence du bilan d'extension des TVIM. L'exactitude du scanner pour la stadification locale est modérée et va de 55 à 92 % dans les revues de la littérature [48]. Après RTUV, les remaniements locaux inflammatoires compromettent la capacité diagnostique du scanner. Concernant l'atteinte ganglionnaire, seule la taille permet de suspecter un envahissement avec un *cut-off* fixé à 8 mm. Dans ce contexte, la valeur prédictive positive est de l'ordre de 65 %.

Examens optionnels

IRM pelvienne

L'IRM est recommandée en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé. Le scanner a démontré son insuffisance pour déterminer l'extension locale des TVIM et en particulier l'extension microscopique à la graisse périvésicale [49]. L'IRM semble permettre une meilleure stadification locale que le scanner (exactitude majorée de 19 % en moyenne) [50]. Elle peut être proposée lorsqu'un traitement radical est envisagé et en particulier chez la femme en cas de préservation génitale [18]. Concernant l'envahissement ganglionnaire, plusieurs études ont montré des résultats prometteurs de l'IRM de diffusion pour le diagnostic de micrométastases [51].

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

Tomographie par émissions de positrons (TEP)

Il n'y a pas d'indication actuelle à la réalisation d'une TEP dans le cadre du bilan d'extension d'une TVIM en pratique quotidienne à l'exception de cas particulier (après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire [RCP]).

Marqueurs moléculaires

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

TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

Traitement standard recommandé

Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectifs [52] :

- d'éradiquer les micrométastases 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 3 285 patients dans 15 études randomisées confirme l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante quel que soit le stade initial de la TVIM, pour un protocole à base de cisplatine (CDDP) (niveau de preuve 1) [53]. Le MVAC ou le MVAC HD (intensifié) sont les deux protocoles référencés dans cette indication. Le nombre de cycles de chimiothérapie optimal n'a jamais été déterminé précisément, et varie de quatre à six cycles pour le protocole MVAC HD et de trois à quatre cycles pour le MVAC. Il n'existe pas encore de biomarqueur prédictif de la chimiosensibilité de la tumeur.

Le protocole GC n'a jamais été validé dans le cadre d'un essai prospectif, il est à l'étude dans le protocole national VESPER, 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 CDDP dans cette indication. La chimiothérapie néo-adjuvante 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 ou égale à 60 ml/min) et un bon état général (PS < 2) (grade A).

Dans le cas de patients dits « *unfit* » pour une chimiothérapie néo-adjuvante 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. Le **tableau 7** résume la situation.

Traitement chirurgical : Cystectomie

Indications et délai

En cas de TVIM non métastatique, la cystectomie est le traitement curatif de référence (recommandation de grade A). En l'absence de contre-indication (patients *fit*), la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine doit toujours être discutée, car elle améliore la survie globale (recommandation de grade A) [46]. Une imagerie de réévaluation (TDM TAP) à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante est recommandée. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante n'a pas été faite (patient *unfit*), la cystectomie doit être réalisée dans les 3 mois qui suivent le diagnostic [54]. Lorsqu'une chimiothérapie néo-adjuvante a été effectuée, ce délai est porté à 5 mois (niveau de preuve 4).

Aspects techniques

Voie d'abord. En cas de tumeur cT2 cN0, la cystectomie peut être réalisée par voie ouverte, par voie coelioscopique ou par voie robot assisté en fonction de l'expérience du chirurgien [55]. En cas de tumeur cT3 et/ou cN1, la cystectomie par voie ouverte reste standard ; les voies d'abord coelioscopique ou robot assistée peuvent être discutées de façon optionnelle après réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante (grade C) [46]. Sur le plan carcinologique, les données de la littérature semblent en faveur d'une équivalence des différentes voies d'abord, même si l'on ne dispose pas à l'heure actuelle de données de suivi à long terme. Cependant, une sélection optimale des patients est souhaitable (niveau de preuve 4) [55,56]. 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. La préservation de la coque prostatique n'est pas recommandée, en dehors de cas particuliers, car elle augmente le risque de récurrence (niveau de preuve 3) [57].
- **Technique chez la femme.** Une pelvectomie antérieure, emportant utérus et ovaires, est recommandée chez la femme ménopausée [46]. Chez la femme jeune et 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) [58].
- **Examens extemporanés.** En cas de tumeur multifocale ou de CIS associé, un examen extemporané de la recoupe urétrale est recommandé lorsqu'une entérocytoplastie est envisagée (grade C).
- Un examen extemporané des recoupes urétérales est recommandé en cas de tumeur multifocale ou de CIS associé (grade C).
- **Urètre.** Une urétrectomie 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 (grade C). Elle peut être réalisée dans le même temps ou de manière différée.

Tableau 7. Indication de la chimiothérapie péri-opératoire dans les TVIM.

Situation	Patients	Grade	
		A	B
Néo-adjuvant	PS < 2 et Clairance ≥ 60 ml/min	MVAC ou HD- MVAC	GC
	PS ≥ 2 ou Clairance < 60 ml/min	Pas de CTN*	
Adjuvant	PS < 2 et Clairance ≥ 60 ml/min		MVAC ou GC
	PS ≥ 2 ou Clairance < 60 ml/min	Pas de CTA*	

*CTN : chimiothérapie néo-adjuvante - *CTA : chimiothérapie adjuvante.

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) (grade B) [46,59].

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 [46]. 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 terme de continence) ;
- difficultés prévisibles de compliance ou de gestion de l'entéroplastie ;
- difficultés d'ordre anatomique.

En cas de contre-indications 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'autosonder. 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.

Tableau 8. Critères d'évaluation pour la cystectomie chez le sujet âgé > 75 ans.

- Cas particulier du sujet âgé :
- Évaluer les comorbidités
 - Calculer le score G8 et prévoir une consultation onco-gériatrique si ≤ 14
 - Évaluer le risque nutritionnel en pré-opératoire (IMC, albuminémie)
 - Privilégier une dérivation urinaire non continente (Bricker)
 - Discuter d'une voie d'abord mini-invasive
 - Favoriser le concept de réhabilitation précoce

Optimisation préopératoire et postopératoire

- **Évaluation préopératoire.** Le choix du traitement est basé sur les comorbidités, qui peuvent être évaluées à l'aide de scores, comme le score de Charlson, le score ASA ou le score ECOG-PS [60,61]. Une évaluation oncogériatrique est recommandée pour les patients dont le score G8 est ≤ 14 (grade C) [62]. Le tableau 8 présente les items spécifiques au sujet âgé. La fonction rénale préopératoire doit être évaluée soigneusement (avec calcul de la clearance selon la formule *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD] ou *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]) et doit guider le choix de la dérivation urinaire. Un dosage préopératoire du *Prostatic Specific Antigen* (PSA) sérique est souhaitable chez l'homme.
- **Préparation.** La préparation intestinale préopératoire par lavement n'est pas recommandée (grade B) [63]. 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) [64].
- **Réhabilitation précoce postopératoire.** La mise en place d'un programme de réhabilitation précoce (*fast track*) est souhaitable (grade B) Il est basé sur [63] :
 - une mobilisation précoce ;
 - l'optimisation du traitement antalgique en privilégiant les drogues non morphiniques ;
 - le retrait précoce de la sonde nasogastrique ;
 - la stimulation gastro-intestinale avec reprise progressive de l'alimentation avant la reprise du transit, utilisation du chewing-gum [65].

Recommandations : traitement de TVIM localisées	
Réaliser un score G8 et demander une évaluation onco-gériatrique si celui-ci est ≤ 14, en cas de TVIM chez un sujet de plus de 75 ans	C
Proposer systématiquement une chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine en cas de TVIM cN0 M0	A
Faire un curage ganglionnaire pelvien étendu quelle que soit la voie d'abord au cours de la cystectomie	A
Ne pas faire de préparation digestive avant une cystectomie	C

Traitements adjuvants

Facteurs histopronostiques postcystectomie

Sur le compte rendu anatomopathologique standard doivent figurer les éléments suivants [46] :

- macroscopie : matériel adressé, description, taille ;
- type histologique, stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, nécrose tumorale, ± lésions associées (lésions planes, inflammatoires) ;
- nombre de ganglions, et, si envahis, nombre des ganglions positifs et rupture capsulaire ganglionnaire ;
- statut des marges chirurgicales.

Les facteurs histopronostiques reconnus sont : le stade, le statut ganglionnaire (et en cas de tumeur pN+, la densité ganglionnaire positive et l'effraction capsulaire), l'association avec du CIS, le type histologique, l'envahissement lymphovasculaire, la multifocalité et la nécrose tumorale, et les marges chirurgicales notamment au niveau péritonéal [46].

Chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie néo-adjuvante a fait la preuve de son efficacité, l'utilisation de la chimiothérapie postopératoire reste débattue. Plusieurs essais ont été réalisés, avec la dernière méta-analyse [66] et deux essais randomisés européens, dont le dernier a été publié récemment [67,68]. Cette dernière étude n'a pas permis de retrouver une différence pour l'objectif principal qui était la survie globale (HR = 0,78, IC 95 % : 0,56-1,08 ; $p = 0,13$), mais la chimiothérapie immédiate permettait d'augmenter significativement la survie sans progression à 5 ans (HR = 0,54, IC 95 % : 0,4-0,73 ; $p < 0,0001$). Aucun essai n'avait la puissance nécessaire pour confirmer l'intérêt d'une chimiothérapie postopératoire, n'ayant pu inclure le nombre de sujets initialement prévu. La chimiothérapie adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les TVIM dans un essai de phase III randomisé ou dans une méta-analyse. Elle peut être indiquée 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 [69]. Elle doit être discutée au cas par cas avec les patients, en évaluant la balance bénéfice-risques (grade C). Cette chimiothérapie adjuvante ne doit pas être réalisée si la fonction rénale est altérée (clearance < 60 ml/min) ou si l'état général du patient ne le permet pas.

Radiothérapie adjuvante

Il n'y a actuellement aucune indication à la réalisation d'une radiothérapie adjuvante après cystectomie en dehors d'essais cliniques (Bladder-ART Study PHRC-K15-117/112). Elle aurait un intérêt hypothétique chez les patients présentant une maladie localement avancée et/ou des marges positives.

Surveillance post-cystectomie

La surveillance après cystectomie est basée 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 la TDM TAP avec temps tardifs [46,70]. 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 [70]. Compte tenu des faibles niveaux de preuve, la pratique d'une TEP au 18FDG n'est pas recommandée dans la surveillance. De même, en cas de récurrence, il n'y a actuellement pas de place à la réalisation d'une TEP.

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 facteurs de risque de récurrence : envahissement du stroma prostatique, multifocalité, localisation cervicale et présence de CIS (niveau de preuve 3) [70,71]. En cas de traitement conservateur, un suivi cystoscopique régulier est recommandé [70]. La fréquence du suivi doit être adaptée au stade initial de la maladie (Tableau 9).

Alternative thérapeutique

Le traitement trimodal (TTM)

Le TTM fait appel à la synergie thérapeutique de l'association RTUV, radiothérapie et chimiothérapie. La RTUV associée à la radiothérapie permet d'assurer le contrôle tumoral local. L'ajout d'une chimiothérapie systémique radiosensibilisante concomitante à la radiothérapie a pour objectif de potentialiser l'action de celle-ci. 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 la qualité de vie des patients, sans compromettre les résultats carcinologiques [72]. Aucune étude randomisée ne compare le TTM et la chirurgie radicale, mais les résultats du TTM sont bien supérieurs à ceux de la radiothérapie seule (grade B) [73,74].

Tableau 9. Rythme de la surveillance en cas de TVIM.

	Examens recommandés	Fréquence
Après cystectomie	<ul style="list-style-type: none"> ● TDM TAP ● Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 et 6 mois puis ● tous les 6 mois (pendant 2 ans) puis ● tous les 6-12 mois (à vie)
Si pT2		
Si pT3-4 et/ou pN+	<ul style="list-style-type: none"> ● TDM TAP ● Biologie* 	<ul style="list-style-type: none"> ● tous les 3 mois (pendant 1 an) puis ● tous les 6 mois (pendant 5 ans) puis ● tous les 6-12 mois (à vie)
Si urètre en place	<ul style="list-style-type: none"> ● Urétroscopie 	<ul style="list-style-type: none"> ● annuelle (pendant 5 ans)
Après traitement conservateur (RTUV + radiochimiothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> ● Cystoscopie ● Cytologie urinaire ● TDM TAP 	<ul style="list-style-type: none"> ● tous les 3 mois (pendant 1 an) puis ● tous les 6 mois (pendant 5 ans) puis ● tous les 6-12 mois (à vie)

*iono sang, NFS, créatinine, \pm B12, réserve alcaline.

Indications

Il faut bien distinguer deux situations : soit le patient est éligible à la cystectomie mais la refuse, soit le patient n'est pas opérable.

Dans le premier cas, la première étape est une RTUV exhaustive : elle se doit d'être la plus complète possible. Une sélection des patients potentiellement bons répondeurs est nécessaire : tumeur de faible volume (moins de 3 cm), pas de multifocalité, absence de CIS, lésion de stade T2 maximum, absence d'obstacle urétéral, pas de suspicion d'atteinte ganglionnaire pelvienne et résection complète et profonde de la tumeur (niveau de preuve 2b ; recommandation de grade B) [75,76].

Pour les patients qui ne sont pas candidats à la cystectomie, des critères moins stricts peuvent être appliqués, cependant la présence extensive de CIS et une altération fonctionnelle de la vessie doivent être considérées comme des contre-indications.

Modalités

Après résection, le traitement associe une radiothérapie externe et une chimiothérapie radiosensibilisante de manière concomitante. Deux types de schéma thérapeutique peuvent être utilisés : soit le schéma thérapeutique comprend une réévaluation endoscopique et histologique de la réponse avec possibilité de cystectomie de rattrapage en milieu de traitement si le patient est opérable [75], soit le schéma thérapeutique est complet d'emblée sans réévaluation intermédiaire mais avec une réévaluation finale [73]. 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 radiosensibilisante est documenté par des études de phase III pour le CDDP [74] ou l'association MMC/5-fluorouracile (FD2), mais d'autres protocoles ont aussi été utilisés. Dans un essai de phase I, la gemcitabine a été utilisée avec une bonne tolérance et des résultats prometteurs [77].

Survie et cystectomie de rattrapage

La survie spécifique à 5 ans après TTM atteint 50 à 82 % et la survie globale 36 à 74 % [73,78-82]. Le taux de cystectomie de rattrapage est de 10 à 30 % (FD2, FD10) avec un taux de complications similaire à la cystectomie radicale d'emblée [83]. La majorité des récidives après TTM se fait sur le mode non infiltrant et peut être traitée de façon conservatrice [73].

Suivi après TTM

Le suivi repose sur la cytologie urinaire, la cystoscopie, le scanner TAP. La fréquence est détaillée dans le tableau et doit être poursuivie à vie. Même en cas de rémission complète, la vessie reste un site de récurrence potentielle qui nécessite une surveillance endoscopique à vie.

Cystectomie partielle

Elle est indiquée dans moins de 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. La cystectomie partielle est également une option en cas de

TV intradiverticulaire. La chirurgie partielle ne dispense pas d'effectuer un curage ganglionnaire associé qui est recommandé.

Traitements palliatifs

Radiothérapie seule

Elle n'est discutée qu'en cas de contre-indication à la chirurgie radicale et 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 [84].

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 d'espérance de vie limitée.

RTUV itératives

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

Chirurgie palliative

La cystectomie palliative sans curage est une option en cas de cancer localement avancé (\leq T4b) responsable de symptômes locaux invalidants : troubles mictionnels, douleur, hématurie non contrôlée (recommandation de grade B). 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 sur le bilan d'extension (cN+) ont un pronostic beaucoup plus réservé, ce d'autant qu'ils ont une atteinte rétropéritonéale (vs atteinte pelvienne seule) mais sont également plus sensibles à la chimiothérapie [85]. Une approche multimodale peut leur être proposée, avec une chimiothérapie première. Pour les patients ayant une réponse radiologique complète, 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) [86]. Les autres patients ont un pronostic proche des patients métastatiques et doivent donc être considérés comme tels pour le traitement et le suivi (grade C) [87]. 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 CDDP avec une médiane de survie de 14 à 15 mois, chez les patients éligibles pour cette chimiothérapie [88]. 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 [89,90]. La possibilité pour le patient de recevoir un traitement à base de CDDP joue également un rôle important pour la survie globale, classant le patient en *fit* ou *unfit* pour cette chimiothérapie.

4 semaines avec une médiane de survie globale de 13,8 et 14,8 mois pour le GC et le MVAC respectivement (grade A). Du fait de cette toxicité moindre pour une survie globale équivalente, le GC a supplanté le MVAC dans cette indication [88,91]. Le protocole GC a également été testé sur un cycle de 3 semaines, dans une étude rétrospective chez 212 patients, dont 151 dans un schéma J1-J21 [92]. Le taux de réponse et la survie globale étaient identiques (59 % et 12,7 mois respectivement), avec une toxicité hématologique moindre dans le schéma 3 semaines (grade C).

Néanmoins, seuls 50 % des patients avec un cancer de la vessie métastatique sont capables de recevoir une chimiothérapie à base de CDDP, 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, néanmoins le carboplatine est inférieur au cisplatine, dans une combinaison avec de la gemcitabine (grade B) [93]. Un essai de phase II/III pour cette population fragile a été publié en 2009 et actualisé en 2012, comparant une association méthotrexate, carboplatine et vinblastine

Chimiothérapie de première ligne

Le protocole standard initial de traitement de première ligne dans les tumeurs urothéliales métastatiques est le MVAC, le MVAC HD (intensifié) ou le GC sur un cycle de

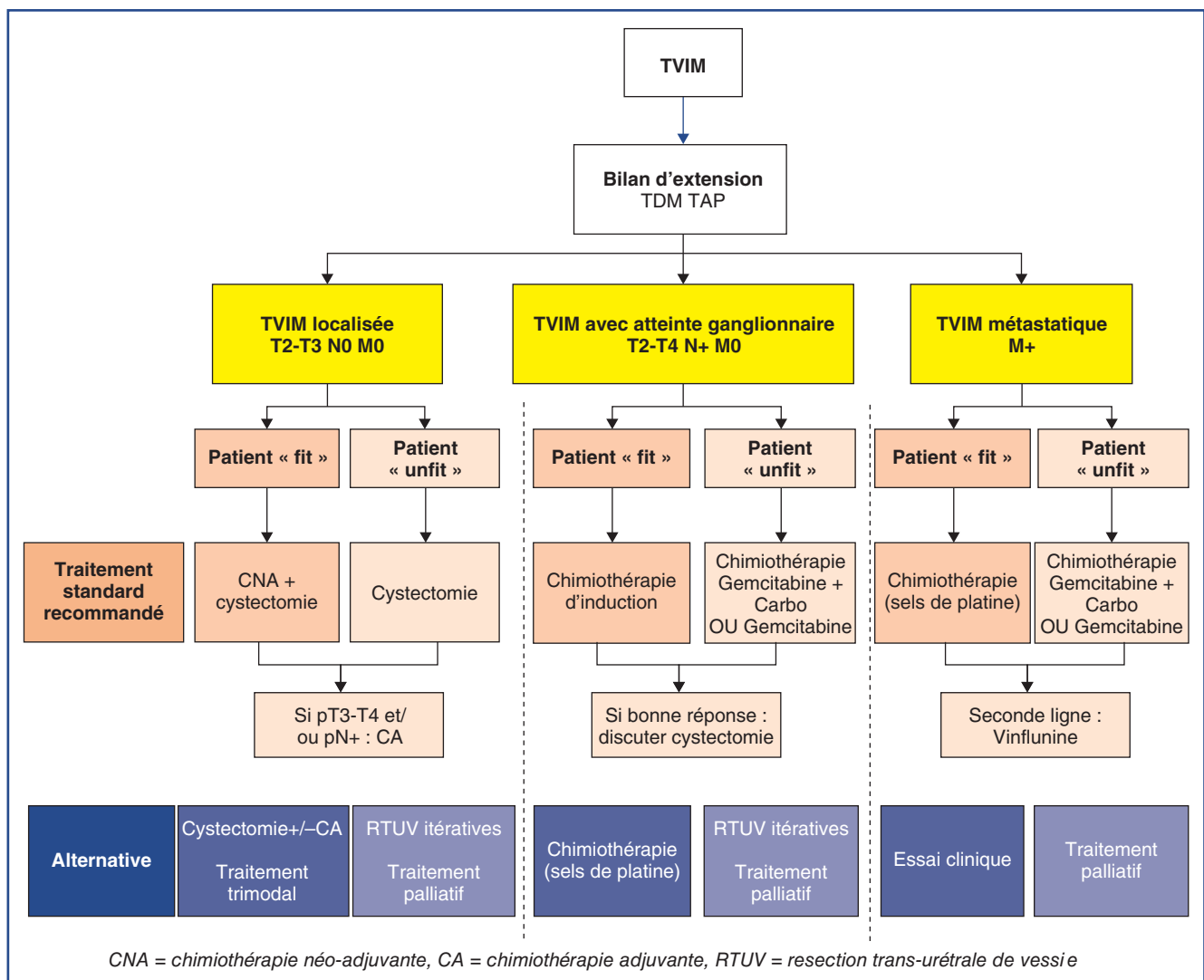


Figure. 5. Algorithme de prise en charge des TVIM.

(M-CAVI) au carboplatine-gemcitabine (G-Carbo), avec un taux de réponse objective de 30 % vs 41 % respectivement et des effets secondaires de grade 3 de 21 et 9 % respectivement [94]. La survie globale n'était pas significativement différente, 8,1 mois 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 trois essais de phase II en monothérapie (22 à 28 % de réponse objective), avec 9 % de réponse complète, peu toxique (pas de toxicité grade 3/4), mais avec une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois (grade B) [95]. Les patients ayant un état général très dégradé (PS 3 ou 4) n'ont aucun bénéfice de la chimiothérapie.

Stratégies de deuxième ligne

Seule la vinflunine a fait l'objet d'un essai de phase III comparé aux soins de support seuls : la différence en survie globale était significative, avec une survie globale de 6,9 mois vs 4,3 mois [96]. 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. C'est actuellement la seule molécule ayant une AMM dans cette indication (niveau de preuve 1).

Pour les patients ayant eu une bonne réponse au cisplatine en première ligne, avec un intervalle libre de plus de 6 mois, un nouveau cycle de MVAC HD est possible en deuxième ligne (AE) [97].

L'immunothérapie apparaît comme la classe thérapeutique la plus prometteuse dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques. De nombreuses cellules tumorales expriment des récepteurs PD-1 et CTLA-4. De nombreux agents, après des résultats prometteurs en phase I/II, sont en cours de développement dans des essais de phase III (atézolizumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab...), soit en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, soit en deuxième ligne après progression. Aucune molécule n'a l'AMM en France à ce jour.

Un algorithme de prise en charge des TVIM est proposé dans la figure 5.

Liens d'intérêts

M. Rouprêt : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Merck, Roche) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Ipsen, Roche, Astellas) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Sanofi Pasteur, Ipsen, Janssen).

P. Colin : Autres activités régulières dans une entreprise (Ramsay GDS) ; Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (EDAP TMS) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen, Menarini, Sanofi, Astellas).

E. Xylinas : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Pfizer) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Merck, Ipsen) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Ipsen, Janssen, Ferring) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen, Janssen, Ferring).

E. Compérat : aucun.

F. Dubosq : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Astellas) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Astellas) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas).

N. Houédé : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Astellas, Janssen, Roche, Pfizer) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pierre Fabre) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen, Janssen).

S. Larré : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (CHU Rouen, CHU Saint-Étienne) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Sanofi Pasteur).

A. Masson-Lecomte : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen).

Y. Neuzillet : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Bayer, MSD) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Sanofi Pasteur, Astellas) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Astellas) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas, Sanofi, Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Astellas, Ipsen, Bayer).

G. Pignot : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (GETUC) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Ipsen, Janssen, Cancerodigest) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Sanofi, Janssen, Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Janssen, Pierre Fabre) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ferring, Sanofi, Janssen, Ipsen).

P. Puech : Interventions ponctuelles : activités de conseil (General Electric Healthcare (formation)).

M. Roumiguié : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Merck) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Roche) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Janssen, Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen).

A. Méjean : Conseil (Pfizer, GSK, Novartis) ; Conférences : intervenant (Pfizer) ; Conférences : auditeur (Novartis, GSK, Zambon).

Références

- [1] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105-25.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- [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.
- [4] Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, et al. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2013;48:1764-75.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [9] 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.
- [10] Association française d'urologie (AFU), SFdHHS, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF). 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.
- [11] 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.
- [12] Rink M, Babjuk M, Catto JW, 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.
- [13] Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med* 2013;11:104.
- [14] Abrol S, Jairath A, Ganpule S, Ganpule A, Mishra S, Sabnis R, et al. Can CT Virtual Cystoscopy Replace Conventional Cystoscopy in Early Detection of Bladder Cancer? *Adv Urol* 2015;2015:926590.
- [15] Zhai N, Wang YH, Zhu LM, Wang JH, Sun XH, Hu XB, et al. Sensitivity and Specificity of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder Cancers. *Clin Invest Med* 2015;38:E173-84.
- [16] Ghafoori M, Shakiba M, Ghiasi A, Asvadi N, Hosseini K, Alavi M. Value of MRI in local staging of bladder cancer. *Urol J* 2013;10:866-72.
- [17] Rabie E, Faeghi F, Izadpanahi MH, Dayani MA. Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Staging of Bladder Cancer. *J Clin Diagn Res* 2016;10:TC01-05.
- [18] Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011;66:1140-5.
- [19] Viswanath S, Zelfhof 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.
- [20] Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DF, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol* 2016.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinic acid cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-54.
- [25] Roupret 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.
- [26] Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larre 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.
- [27] 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.
- [28] Dobruch J, Borowka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84:881-5.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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;49:466-7.
- [32] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-203.
- [33] 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-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 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.

- [34] Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of re-tagging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2014;191:341-45.
- [35] Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) 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.
- [36] 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.
- [37] Arends TJ, 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 Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046-52.
- [38] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012;110:e658-60.
- [39] Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007;178:1201-5.
- [40] 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.
- [41] 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-Guerin Therapy: Implication for Clinical Trial Design. *Eur Urol* 2016.
- [42] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
- [43] Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette-Guerin 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.
- [44] Casey RG, Catto JW, 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.
- [45] Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Liu P, Grossman HB, Dinney CP, et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol* 2008;180:164-167; discussion 167.
- [46] Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Leuret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778-92.
- [47] Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152-65.
- [48] Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. 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.
- [49] Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:3-6.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Alfred Witjes J, Leuret T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016.
- [53] 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.
- [54] 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; discussion 115.
- [55] Bochner BH, Sjoberg DD, Laudone VP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bladder Cancer Surgical Trials G. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 2014;371:389-90.
- [56] Nguyen DP, Al Hussein Al Awamh B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:399-405.
- [57] Stein JP, Hautmann RE, Penson D, Skinner DG. Prostate-sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2009;27:466-72.
- [58] Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A, Eraky I, Shaaban 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.
- [59] Larre S, Quintens H, Houede 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;22:380-87.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e115060.
- [63] 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®) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32:879-87.
- [64] 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.
- [65] Lee CT, Chang SS, Kamat AM, Amiel G, Beard TL, Fergany A, et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2014;66:265-72.

- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek 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.
- [69] Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:825-32.
- [70] Colin P, Neuzillet Y, Pignot G, Roupret M, Comperat E, Larre S, et al. [Follow-up of urothelial carcinoma: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology]. *Prog Urol* 2015;25:616-24.
- [71] Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Chevillet JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60:1266-72.
- [72] Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rodel 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.
- [73] 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.
- [74] Krause FS, Walter B, Ott OJ, Haberer L, Weiss C, Rodel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011;31:985-90.
- [75] 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.
- [76] Rodel 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.
- [77] De Santis M, Bachner M, Cerveny M, Kametrisek G, Steininger T, Konigsberg 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.
- [78] 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.
- [79] Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ, 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG 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;73:833-37.
- [80] Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102:1345-53.
- [81] Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007;69:80-92.
- [82] Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol* 2010;57:1058-63.
- [83] 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.
- [84] Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, Yi QL, Jewett MA, Warde PR, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:303-9.
- [85] 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.
- [86] 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 e51-8.
- [87] 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; discussion 64.
- [88] von der Maase H, Sengelov 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.
- [89] 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. *J Clin Oncol* 1999;17:3173-81.
- [90] Sonpavde G, Pond GR, Fougeray R, Choueiri TK, Qu AQ, Vaughn DJ, et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *Eur Urol* 2013;63:717-23.
- [91] Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa 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.
- [92] Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncol* 2008;47:110-9.
- [93] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto D, 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.
- [94] 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.
- [95] von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11-9.
- [96] Bellmunt J, Fougeray 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.
- [97] Edeline J, Llorca Y, Culine S, Massard C, Albiges L, Blesius A, et al. Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with a platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer* 2012;48:1141-6.