



PROTOCOLE
THÉRAPEUTIQUE

CANCER DE LA VESSIE

TUMEURS MALIGNES
DE LA VESSIE



Edition 2023



PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE

**CANCER
DE LA VESSIE**

Édition 2023

PRÉFACE

La généralisation de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), composante essentielle du Chantier Royal de généralisation de la protection sociale lancé par Sa Majesté le Roi Mohammed VI Que Dieu L'assiste, est une avancée sociale majeure sur la voie de la consécration du droit constitutionnel d'accès aux soins dans notre pays. Ce chantier d'envergure inédite ambitionne de faire bénéficier tous les marocains d'un accès équitable au juste soin, au juste coût, au moment le plus opportun et au niveau de la structure soignante la plus appropriée.

Dans cette conjoncture fortement marquée par la priorité gouvernementale accordée à la refonte du système de santé national conformément aux Hautes Orientations Royales afin d'accompagner les chantiers de la protection sociale et de la généralisation de l'AMO, et par les conclusions et recommandations du rapport sur le nouveau modèle de développement du Royaume qui promeut particulièrement l'amélioration de la gouvernance et la mise en place d'une politique de prévention et de promotion de la santé, une amélioration notable a été soulignée aussi bien au niveau des paramètres de gestion des différents régimes d'AMO, qu'au niveau de la qualité de prise en charge des assurés AMO et de leurs ayants droits.

Dans ce sens, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), sous l'égide du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, et conformément à ses missions de régulation et d'encadrement technique fixées au niveau de l'article 59 de la loi n°65-00, et afin d'accompagner cette dynamique, a procédé, à l'élaboration d'une série de protocoles thérapeutiques, diffusés auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé, et ce, dans un souci d'amélioration des conditions d'accès aux soins aux assurés AMO et de maîtrise médicalisée des dépenses du système.

Cette action s'inscrit également dans le cadre la convention de partenariat signée entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) relative à l'élaboration et la diffusion des protocoles thérapeutiques. Elle ambitionne, entre autres, à harmoniser les pratiques médicales, à organiser l'arsenal diagnostic et thérapeutique nécessaire à la prise en charge adéquate des malades, et à encadrer l'exercice du contrôle médical assigné légalement aux Organismes Gestionnaires de la couverture médicale.

Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

SOMMAIRE

LES GROUPES DE TRAVAIL

METHODOLOGIE DE TRAVAIL

EPIDÉMIOLOGIE

SYSTÈMES DE CLASSIFICATION ET DE STADIFICATION PATHOLOGIQUES

DIAGNOSTIC

**PRÉDIRE LA RÉCURRENCE ET LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET
MARQUEURS TUMORAUX**

**TRAITEMENT DES TUMEURS N'ENVAHISSANT PAS LE MUSCLE DE LA VESSIE :
TIS, Ta, T1**

**TRAITEMENT DES TUMEURS ENVAHISSANT LE MUSCLE DE LA VESSIE PRISE
EN CHARGE DES TUMEURS INEXTIRPABLES**

PRISE EN CHARGE DU CANCER METASTATIQUE DE VESSIE M+ SURVEILLANCE

TUMEURS RARES DE LA VESSIE APPROCHE QUALITÉ, APPLICABILITÉ

**PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT PARTICULARITÉS DU
TRAITEMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE LEXIQUE DES ABBREVIATIONS**

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES



Le pilotage du processus d'élaboration du projet des Référentiels de Bonnes Pratiques Médicales (RBPM) a été réalisé sous l'égide du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, **Pr. Khalid AIT TALEB.**

Le comité de pilotage comprend :

- Le Directeur Général de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM),
Dr. Khalid LAHLOU : Président
- Le président du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM),
Dr. Mohammadin BOUBEKRI : Coprésident
- Le président de la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM),
Dr. My Said AFIF : Coprésident.

LES GROUPES DE TRAVAIL

President et Rapporteur :

Pr. Koutani Abdellatif Urologue Rabat

Groupe de travail :

Pr. Koutani Abdellatif Urologue Rabat

Pr. Hachimi Mohamed Urologue Rabat

Pr. Elkadiri Badreddine Urologue Rabat

Pr. Elghazi Elabbes Radiothérapeute Rabat

Pr. Fetouhi Mohamed Oncologue Meknes

Pr. Elfakir Youssef Radiologue Rabat

Pr. Albouzidi Abderrahmane Anatomopathologiste Rabat

Pr. Ass Slaoui Amine Urologue Rabat

Groupe de Lecture :

Pr. Benjaafar Noureddine Radiothérapeute Rabat. Pr Ibnatya Andaloussi Ahmed

Pr. ElKhadir Khalid Urologue Rabat

Pr. Mrabti Hind Oncologue Rabat

Dr. Bennis Saad Urologue Casablanca

Dr. Aqira Aziz Urologue Kenitra

Dr. Louafi Salaheddine Médecin généraliste Temara

Pr. Fekkak Urologue Casablanca

Groupe de suivi et de veille :

Pr. Koutani Abdellatif Urologue Rabat

Pr. Joual Abdenabi Urologue Casablanca

Pr. El ghazi Abbes Radiothérapeute Rabat

Pr. Albouzidi Abderrahmane Anatomopathologiste Rabat

Pr. Elfakir Youssef Radiologue Rabat

L'ensemble des membres du groupe de travail déclarent n'avoir aucun conflit d'inté

METHODOLOGIE DE TRAVAIL

I. Objet

L'objet de ces recommandations est de proposer aux professionnels de la santé une synthèse des données actuelles de la science en vue d'une aide à la décision médicale, permettant d'optimiser la prise en charge d'un malade atteint d'une affection de longue durée: le cancer de la vessie.

Ceci permet d'adapter et d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patients atteints du cancer de la vessie dans les différents établissements de la région.

Ces recommandations développées méthodiquement, discutées et validées par un groupe de travail pluridisciplinaire, permettent de définir une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances : elles précisent ce qui est utile ou inutile de faire dans une situation clinique donnée. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge d'un patient présentant un cancer de la vessie et seront mises à jour en fonction de la validation de nouvelles données.

Ce référentiel concerne :

1. La prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie,
2. L'ensemble des étapes de cette prise en charge

Dépistage

Diagnostic

Bilan d'extension

Traitement chirurgical

Traitement de la maladie métastatique

Surveillance

II. Contexte

Au Maroc, **il n'y a pas encore de registre national des cancers**, les seules données disponibles sont celles des deux registres des cancers de Casablanca et de Rabat et les données du Globocan de 2020. Si on se réfère au Globocan 2020, le cancer de la vessie est le 8ème cancer au Maroc et il est en augmentation exponentielle selon la même source. Son traitement est multidisciplinaire et il est en constante évolution avec la mise sur le marché de nouveaux traitements plus efficaces mais couteux.



III. Processus / Méthodologie

a. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée, le 08 Janvier 2007, entre le Ministère de la Santé, L'agence Nationale de l'Assurance Maladie et la Société Marocaine des Sciences Médicales, confie à cette dernière et à son conseil d'administration (représentant l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les recommandations des bonnes pratiques médicales. Ces dernières, une fois validées seront retenues comme référentiels pour la prise en charge des maladies dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire. C'est dans ce cadre que le groupe de travail « ALD : Le cancer de la vessie » a été mis en place par le conseil d'administration de la Société Marocaine des Sciences Médicales et que la présidence de ce groupe a été confiée à l'Association Marocaine d'Urologie. Cette convention stipule également que les recommandations des bonnes pratiques médicales doivent obéir aux termes de références et aux canevas standards prévus par ladite convention. Ces recommandations doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données de la science.

A. Méthodologie générale : niveau de preuve scientifique/ grade de recommandation:

Les sociétés savantes ont été consultées (Association Marocaine d'Urologie, Société Marocaine de Radiologie, Société Marocaine de Cancérologie, Société Marocaine de Pathologie, Société Marocaine des Sciences Médicales) pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail et au groupe de lecture.

Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

b. Groupe de travail

Le groupe de travail a regroupé des experts de différentes spécialités (urologie, oncologie, anatomopathologie, médecine générale), de différents secteurs (hospitalo-universitaires, hospitalier ou libéral). Le groupe de travail comprend un président qui dirige le groupe. Tous les membres du groupe de travail ont, chacun dans la partie qui lui a été confiée, procédé à une synthèse de la littérature scientifique.

Les recommandations ont été discutées et élaborées en travail de groupe. Le rapporteur a collecté l'ensemble de ces argumentaires et des recommandations et a assuré la rédaction du document final.

c. Recherche bibliographique

1. Base de recherche

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par l'interrogation systématique des banques de données informatiques (Medline, Database). Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise sur une période de 10 ans. De plus les références bibliographiques citées dans les articles identifiés dans les bases de données ont fait l'objet d'une analyse.

Les mots-clés de la recherche automatisée étaient les suivants : bladder carcinoma, epidemiology and staging, incidence, non-muscle invasive bladder cancer, muscle invasive bladder cancer, mortality, risk factors, imaging, bladder mass, lymphovascular invasion, cystoscopy, carcinoma in situ, photodynamic diagnosis, biopsy, transurethral resection of the bladder, bacillus Calmette- Guérin, Papilloma urothelial neoplasm of low malignant potential, intravesical chemotherapy, bladder sparing, open radical cystectomy, robot-assited radical cystectomy, urinary diversion, Neoadjuvant chemotherapy, chemotherapy, gemcitabine, cisplatine, methotrexate, vinblastine, Adriamycin, paclitaxel, MVAC, HD-MVAC, PS: performans status, radiotherapy, surveillance, quality of life, guidelines, consensus conference, meta-analysis, review literature, case control study, cohort study, traitement cost, prognosis, mortality, follow-up. Les articles sélectionnés sont en langue française ou anglaise.

Du fait de l'abondance de la bibliographie, une sélection a été effectuée par le groupe de travail.

Parallèlement à la recherche de la littérature, les sites de bonnes pratiques ont été visités sur internet :

- NationalGuidelinesclearinghouse:<http://www.guideline.gov>
- EuropeanAssociationofUrology(EAU)-Guidelines:<http://www.uroweb.org>
- Recommandationspourlapratiquecliniquedel'ANAES:<http://www.anaes.fr>
- Guidedepratiquecliniquedel'associationmédicalecanadienne:<http://www.cma.ca>
- AmericanUrologicalAssociation:<http://www.auanet.org>
- L'AssociationFrançaised'Urologie:<http://www.urofrance.org>

2. Critères de sélection

La pertinence des études publiées dans la littérature était basée sur la présence, la prise en considération où l'absence de certaines informations. L'objectif de ce paragraphe est d'identifier et d'interpréter ces informations afin de mieux définir la qualité d'une étude évaluant les traitements du cancer de la vessie.



a. Type d'étude

L'évaluation de l'efficacité des traitements du cancer de la vessie repose sur l'analyse des études comparatives. Il est nécessaire qu'une randomisation soit effectuée afin que les résultats constatés puissent être attribués aux traitements comparés. Une recherche des études comparatives a également été faite. Les études descriptives, par leur nombre et leur qualité, constituent des éléments importants de l'appréciation de l'utilisation des différents traitements. De plus elles contribuent à définir des populations cibles ainsi que des hypothèses qui seront testées dans les essais comparatifs. Elles ne pourront en revanche pas servir de preuve pour l'efficacité d'un traitement.

b. Définition des populations

Une définition des critères d'inclusion et d'exclusion est indispensable à l'interprétation des résultats. Toute étude omettant de telles informations ne peut être utilisée comme un argumentaire comparatif. La population cible doit être homogène, car il est important que les résultats obtenus ne soient pas le fait d'un sous-groupe particulier. Il s'agit là d'une condition essentielle pour que les conclusions ne soient pas biaisées.

c. Critères de jugement des traitements du cancer de la vessie

- Critères d'efficacité

Dans le domaine de la cancérologie, plusieurs critères d'efficacité peuvent être pertinents. Idéalement, le meilleur critère d'efficacité est l'amélioration de la survie globale.

D'autres types de critères peuvent également être utiles :

- La survie spécifique de la maladie : pourcentage des patients non décédés de cancer de la vessie.
- La survie sans progression : pourcentage des hommes vivants sans évidence de progression de la maladie.
- La survie sans métastases : pourcentage des hommes vivants sans signes de métastases.

De même, des taux de progression du cancer ont été décrits dans la littérature. Ils doivent être définis de manière précise :

- Récidive : récidive maligne sur le lit de la résection ou de la cystectomie.
- Progression locale : invasion du muscle vésical.
- Progression à distance : présence de site scancéreux métastatiques détectés par l'imagerie.
- Progression totale : toute évidence de récidive locale, ou à distance.
- Critères de qualité de vie

La qualité de vie est un critère de jugement pertinent particulièrement quand deux traitements semblent avoir une efficacité équivalente et une morbidité non négligeable.

La qualité de vie peut être évaluée par des questionnaires ou des échelles. Le résultat est exprimé sous forme d'un score ou d'un index. Idéalement, l'étude se fait sur l'état global du sujet, ses capacités relationnelles et son psychisme ainsi que sur des points spécifiques de la maladie.

d. Méthodostatistique

En matière de suivi des patients, les méthodes statistiques; permettant la prise en compte de données censurées ; sont les plus pertinentes. Elles permettent le calcul d'une probabilité de non survenue d'évènements, comme le décès. Sous certaines conditions, notamment de proportionnalité des risques, certains ajustements peuvent être effectués.

Enfin, ces méthodes permettent d'analyser des risques compétitifs ainsi que les facteurs de pronostic qui dépendent du temps.

e. Suivi des patients

Le recul est un élément primordial pour juger de l'utilité d'une intervention. L'objectif de l'intervention étant d'améliorer la survie des patients. Ce suivi en cancérologie est donc nécessairement long (10-15 ans, voire plus) en raison de l'évolution naturelle favorable de certains sous-groupes de patients non traités. Cependant, il est indispensable que cette information soit accessible et détaillée dans les études (extrême, médiane et moyenne). Le taux de patients perdus de vue doit également être précisé.

f. Caractère multicentrique des études

Afin que les conclusions d'une étude aient une validité externe, il est nécessaire que la population étudiée soit représentative de la population que l'on veut traiter pour que les résultats de ces études puissent être généralisables, et que des recommandations issues des conclusions puissent être applicables. Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000).

Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau ci-dessous). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

g. Groupe de lecture

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

h. Validation

Les recommandations seront une fois finalisées, discutées par le Comité de Suivi de l'Association Marocaine d'Urologie en vue de vérifier le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard.

Les commentaires du comité de suivi seront pris en compte dans la rédaction des recommandations.

Le texte sera ensuite soumis à l'approbation du Comité de Coordination de la Société Marocaine des Sciences Médicales chargé de la validation des Recommandations des bonnes pratiques médicales.

Le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard seront vérifiés. Les commentaires du comité de coordination seront analysés par le groupe de travail pris en compte dans la rédaction des recommandations.

IV. Information du patient

Le patient doit être informé :

- Du nom du ou des médecin(s) référent(s),
- Du passage de son dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire,
- Du diagnostic, du traitement chirurgical et/ou du ou des traitement(s) complémentaire(s) retenu(s), des bénéfices, risques et effets secondaires.

V. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Nous souhaitons qu'un cadre légal instaure des réseaux de RCP pour que les dossiers de cancérologie soient discutés. Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire dans le cadre des procédures du Réseau de Cancérologie.

Après la concertation, le plan de traitement qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient. Le comité pluridisciplinaire doit comprendre au minimum trois des cinq spécialistes suivants : un chirurgien urologue ou uro-oncologue, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute, un radiologue et un anatomopathologiste. Le dossier du patient doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :

- Pour décider de la stratégie thérapeutique globale et particulière,
- Pour proposer éventuellement l'inclusion dans les essais cliniques ouverts selon les critères d'inclusion,

En cas de progression de la maladie, dans le cadre d'un essai ou hors essai thérapeutique, En cas de rechute. Il sera simplement enregistré dans le cas où un traitement standard est proposé.

Niveau de preuve

Niveau Preuve (NP)	Type de preuve
1a	Méta analyse d'études randomisées
1b	Étude clinique prospective randomisé
2a	Étude contrôlée non randomisée
2b	Étude quasi expérimentale
3	Études comparatives rétrospectives ou de cas cliniques
4	Opinions d'expert

Grade de recommandations

Recommandations	Grade
Rouge : Grade A, Niveau de preuve élevé, recommandation incontournable	
Orange : Grade B, Niveau de preuve robuste, recommandation solide	
Jaune : Grade C, Niveau de preuve faible, Avis d'expert	



EPIDÉMIOLOGIE

Introduction

Le cancer de vessie est le septième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans la population masculine mondiale, alors qu'il tombe au onzième rang lorsque les deux sexes sont pris en compte. Il constitue le second cancer urologique après celui de la prostate [1,2]. Les taux d'incidence et de mortalité par cancer de vessie varient d'un pays à l'autre en raison des différences de facteurs de risque, des pratiques de détection et de diagnostic et de la disponibilité des traitements. Les variations sont toutefois dues en partie aux différentes méthodologies utilisées et à la qualité de la collecte des données [3]. L'incidence et la mortalité du cancer de vessie ont diminué dans certains registres, reflétant peut-être l'impact moindre des agents causatifs [4].

Environ 75% des patients atteints du cancer de la vessie présentent une maladie confinée à la muqueuse (stade Ta, CIS) ou à la sous-muqueuse (stade T1); chez les patients plus jeunes (<40 ans), ce pourcentage est encore plus élevé [5]. Les patients atteints de Ta T1 et de CIS ont une prévalence élevée en raison de la survie à long terme dans de nombreux cas et d'un risque de mortalité par cancer plus faible par rapport aux tumeurs T2-4 [2,3].

Incidence et mortalité

Au Maroc, il n'y a pas encore de registre national des cancers, les seules données disponibles sont celles des deux registres des cancers de Casablanca et de Rabat et les données du Globocan 2020. Pour la région du Grand Casablanca, le cancer de la vessie représentait 3,1% des cas enregistrés sur la période 2008 - 2012 [6]. Les sujets atteints de ce type de cancer étaient de sexe masculin dans 85,3% des cas contre 14,7% de sexe féminin (Figure 1 et 2). Selon le Globocan 2020 l'incidence serait de 10,2 pour 100.000 pour les hommes et de 1,5 pour 100.000 pour les femmes. Durant les cinq années étudiées, 752 cas de cancer de la vessie ont été enregistrés, soit une incidence brute de 3,7 pour 100 000 habitants (pour le sexe féminin, elle est de 1,1 pour 100 000 femmes et pour le sexe masculin elle est de 6,5 pour 100 000 hommes). La standardisation sur la population mondiale a permis d'obtenir un taux de 4,7 pour 100 000 habitants (1,3 pour 100 000 chez les femmes contre 8,6 pour 100 000 chez les hommes), alors que l'étude du Globocan prévoit une prévalence pour les 5 ans à venir tout âge confondu de 5576 nouveaux cas soit une proportion de 15,1 patients pour 100.000. Selon la même source ce cancer est en augmentation au Maroc (Figure 4). En considérant les deux sexes, les taux spécifiques les plus élevés ont été notés chez les sujets âgés de 75 ans et plus, suivis de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans avec respectivement 46,8 et 41,1 pour 100 000 habitants. Chez les hommes, c'est la classe d'âge de 75 ans et plus qui a enregistré le plus grand effectif de cancer de la vessie suivie de la classe allant de

70 à 74 ans. La même tendance a été remarquée chez les femmes.

Selon les données du Globocan 2020, le cancer de la vessie représentait 3,6% des décès par cancer. Selon cette même source le nombre de nouveaux cas enregistrés classe ce cancer au 10ème rang au niveau mondial et le 8ème rang au Maroc avec un risque cumulé de 0,33. Ce taux est en augmentation (Figure 3, 4,5)

En outre, le taux de mortalité mondial serait respectivement de 5,6 pour 100.000 et de 3,1 pour 100.000 pour les hommes et femmes.

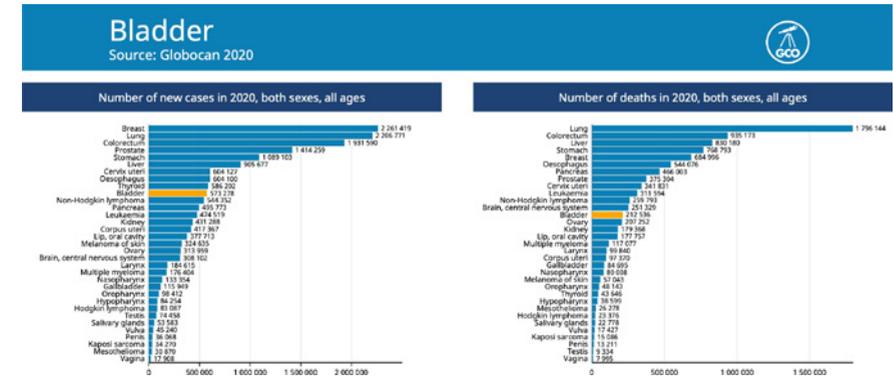
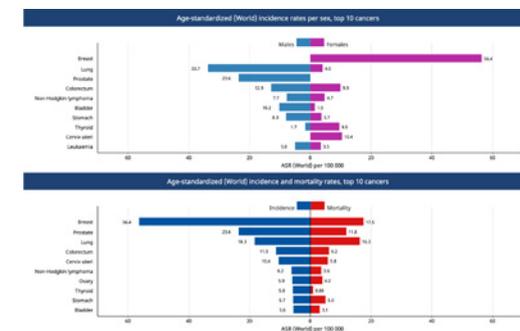


Figure 3



Figure 4



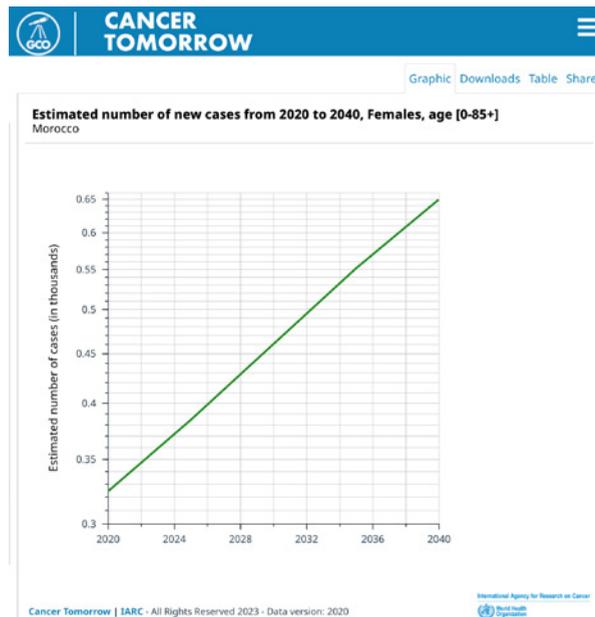


Figure 5

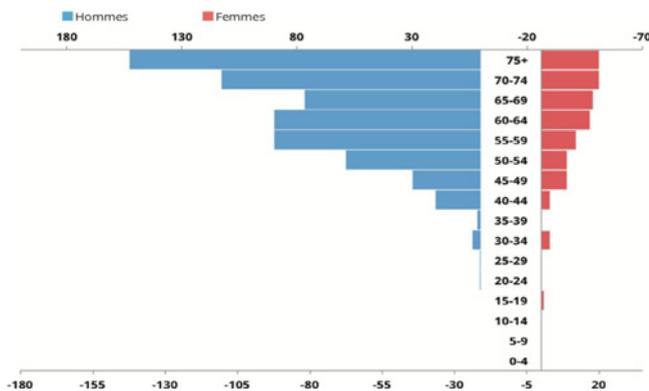


Figure 1 : Répartition du nombre de cas de cancer de la vessie par sexe et par classes d'âge, registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012

L'incidence du cancer de la vessie augmentait avec l'âge, les taux spécifiques observés chez le sexe masculin étaient plus élevés que ceux observés chez le sexe féminin.

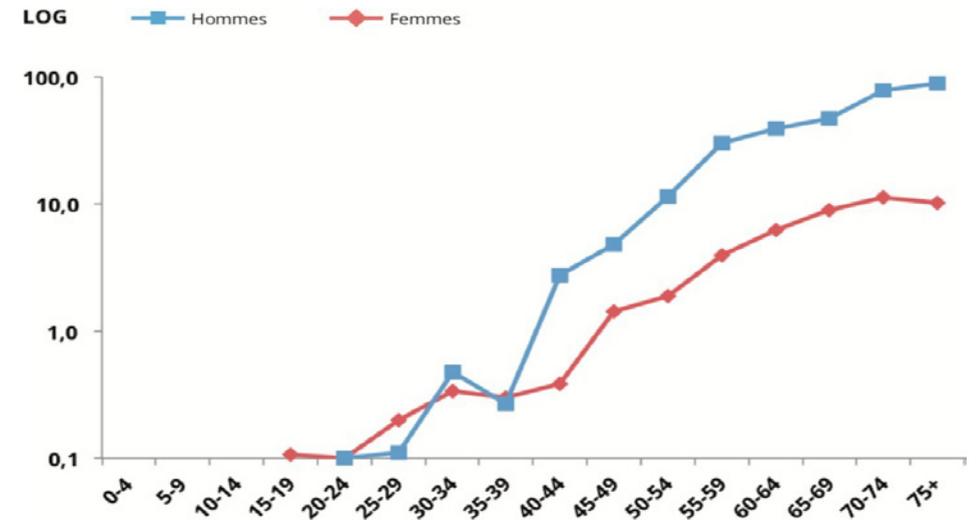


Figure 2 : Taux spécifiques de l'incidence du cancer de la vessie par sexe, registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer de la vessie, représentant environ 50% des cas [7-12] (NP : 3). Le risque de cancer de vessie augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme [11]. Les cigarettes à faible teneur en goudron ne sont pas associées à un risque moindre de développer un cancer du sein [11]. Le risque associé aux cigarettes électroniques n'a pas été évalué de manière adéquate ; cependant, des substances cancérigènes ont été identifiées dans l'urine [13]. L'exposition environnementale à la fumée de tabac est également associée à un risque accru de cancer de vessie [7]. La fumée de tabac contient des amines aromatiques et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, qui sont excrétés par voie rénale.

L'exposition professionnelle aux amines aromatiques, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et aux hydrocarbures chlorés est le deuxième facteur de risque le plus important pour le cancer de vessie, représentant environ 10% de tous les cas. Ce type d'exposition professionnelle se produit principalement dans les installations industrielles qui traitent les peintures, les teintures, les métaux et les produits pétroliers [14,15]. Dans les milieux industriels développés, ces risques ont été réduits par des directives de sécurité au travail ; par conséquent, les travailleurs de l'industrie chimique n'ont plus une incidence plus élevée de cancer de vessie par rapport à la population générale [14,15]. Récemment, une

plus grande exposition professionnelle aux gaz d'échappement des moteurs diesel a été suggérée comme un facteur de risque significatif (odds ratio [OR] : 1,61 ; intervalle de confiance à 95% [IC] : 1,08-2,40) [16].

Alors que les antécédents familiaux semblent avoir peu d'impact [17] et que, jusqu'à présent, aucune signification manifeste d'une variation génétique pour le cancer de vessie n'a été démontrée, la prédisposition génétique a une influence sur l'incidence du cancer de vessie par le biais de son impact sur la sensibilité à d'autres facteurs de risque [18-22]. Il a été suggéré que cela conduisait à un cluster familial de cancer de vessie avec un risque accru pour les parents du premier et du second degré (rapport de risque [RR] : 1,69 ; IC 95% : 1,47-1,95) [23].

Bien que l'impact des habitudes de consommation d'alcool soit incertain, la chloration de l'eau de boisson et les niveaux de trihalométhanes qui en découlent sont potentiellement cancérigènes. L'apport d'arsenic et le tabagisme ont un effet combiné [24, 25]. L'association entre l'utilisation de teintures capillaires personnelles et le risque reste incertaine ; un risque accru a été suggéré chez les utilisateurs de teintures capillaires permanentes présentant un phénotype d'acétylation lente NAT2 [7], mais une vaste étude de cohorte prospective n'a pas pu identifier d'association entre les teintures capillaires et le risque de la plupart des cancers et de mortalité liée au cancer [26]. Les habitudes alimentaires semblent avoir un impact limité. Récemment, l'impact protecteur des flavonoïdes a été suggéré et un régime méditerranéen, caractérisé par une consommation élevée de légumes et de graisses non saturées (huile d'olive) et une consommation modérée de protéines, a été associé à une certaine réduction du risque de cancer de vessie (HR : 0,85, 95% CI : 0,77-0,93) [27-32]. L'impact d'une consommation accrue de fruits a été suggéré pour réduire le risque de cancer de vessie ; à ce jour, il a été démontré que cet effet était significatif chez les femmes uniquement (HR : 0,92 ; 95% CI : 0,85-0,99) [33].

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à un risque accru ; une faible association a également été suggérée pour le cyclophosphamide et la pioglitazone [34] (NP : 3). L'impact des facteurs métaboliques (indice de masse corporelle, pression artérielle, glucose plasmatique, cholestérol et triglycérides) est incertain [35]. La schistosomiase, une cystite endémique chronique basée sur une infection récurrente par un trématode parasite, est également une cause de cancer de vessie [7] (NP : 3).

Les Mécanismes moléculaires de la carcinogenèse urothéliale :

Les instabilités génétiques constitutionnelles ou acquises dues aux expositions carcinogènes expliquent le comportement différent dans le métabolisme de désintoxication et de clairance des substances carcinogènes. Ces anomalies peuvent promouvoir le développement de tumeur (gènes oncogènes), interdire la prolifération de cellules (gènes suppresseurs), ou altérer la réparation d'ADN (les enzymes de réparation d'ADN). Ces dernières font intervenir le cytochrome P450 anormal (défaut génétique), les anomalies de la glutathion-L-transférase mais aussi celles de la N-acétyltransférase, enzyme déterminée génétiquement, responsable de la balance détoxification-activation par phénomène d'acétylation hépatique et urothéliale.

L'instabilité génétique peut avoir pour résultat l'activité anormale d'oncogènes (ex : les familles de rat myc) aboutissant à l'expression d'une protéine aberrante (ex : PDB GTP liant des protéines), la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose. Les anomalies des gènes suppresseurs de tumeur comme la mutation ou l'inactivation sont associées à des cancers de vessie incluant p53, p21 et p16. Un tel défaut peut prédisposer à une dérégulation du cycle de la cellule et au développement d'une tumeur et de sa progression. Les changements dans la réparation d'ADN (par ex, les gènes de ner, de ber, et les gènes de réparation de dsb) ont été associés de la même manière à un polymorphisme qui peut avoir pour résultat une carcinogenèse. D'autres théories ont été avancées et pourraient être impliqués dans la carcinogenèse : le dysfonctionnement des télomères, l'apoptose, et l'inflammation cellulaire [36-38].

Conclusions et recommandations pour l'épidémiologie, l'étiologie et la carcinogenèse

Conclusions	N.P
À l'échelle mondiale, le cancer de la vessie est le dixième cancer le plus réquemment diagnostiqué.	2a
Plusieurs facteurs de risque liés au cancer de la vessie ont été identifiés.	3
Le tabagisme actif ou passif est le principal facteur de risque.	3

Recommandations	G.R
Le terme « tumeur superficielle de vessie » ne doit plus être utilisé	

N.P : Niveau de Preuve.

G.R : Grade de Recommandation.



SYSTÈMES DE CLASSIFICATION ET DE STADIFICATION PATHOLOGIQUES

Classification TNM 2017

La classification TNM de 2009 approuvée par l'Union internationale contre le cancer (UICC) a été mise à jour en 2017 (8ème éd.), Mais reste inchangée pour les tumeurs de la vessie. (Tableau 1) [1].

Cette classification ne concerne que les carcinomes urothéliaux.

Classification TNM des tumeurs de la vessie.		
Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - carcinome in situ	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2 pT2	Tumeur envahissant la musculature	TVIM
a	Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	
	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	
p T 3 pT3 a	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
	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	
pT4 a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus	
	Paroi pelvienne ou paroi abdominale	
N	ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)	

N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)
M	Métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance.

Sous-classification T1

La profondeur et l'étendue de l'invasion dans la lamina propria (sous-classification T1) ont été démontrées comme ayant une valeur pronostique dans des études de cohorte rétrospectives [2, 3] (NP : 3). Son utilisation est recommandée par la classification la plus récente de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 [4]. Les méthodes de sous- stadification T1 sont basées soit sur des principes micrométriques (T1e et T1m), soit sur des principes histo-anatomiques (T1a et T1b) ; le système de classification optimal reste cependant à définir [4, 5].

Le carcinome in situ et sa classification

Le carcinome in situ est un carcinome urothélial plat, HG, non invasif. S'il n'est pas biopsié, il peut passer inaperçu ou être interprété à tort comme une lésion inflammatoire lors de la cystoscopie. Le carcinome in situ est souvent multifocal et peut se produire dans la vessie, mais aussi dans les voies urinaires supérieures (TVES), les canaux prostatiques et l'urètre prostatique [6].

D'un point de vue clinique, les CIS peuvent être classés comme suit [7] :

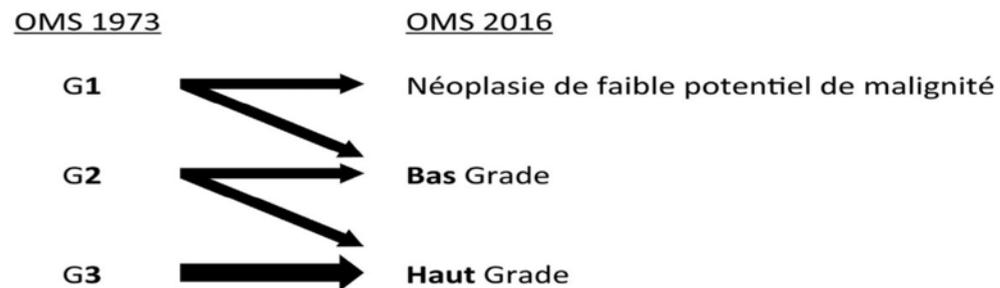
- Primaire : CIS isolé, sans tumeur papillaire antérieure ou concomitante et sans antécédent de CIS ;
- Secondaire : CIS détecté lors du suivi de patients ayant une tumeur antérieure qui n'était pas un CIS ;
- Concomitant: CIS en présence de toute autre tumeur urothéliale de la vessie.

Types de systèmes de classification histologique

En 2004, l'OMS a publié un système de classification histologique des carcinomes urothéliaux comprenant le néoplasme urothélial papillaire à faible potentiel malin, le carcinome papillaire non invasif de bas grade (BG) et le HG. En 2004, l'OMS a publié un système de classification histologique des carcinomes urothéliaux comprenant le néoplasme urothélial papillaire à faible potentiel malin (PUNLMP), le carcinome papillaire non invasif de bas grade (BG) et le HG. Ce système a également été repris dans la classification actualisée de l'OMS de 2016 et sera maintenu dans la prochaine classification de l'OMS de 2022. Il permet une stratification différente des patients entre les différentes catégories par rapport à l'ancienne classification de l'OMS de 1973, qui distinguait les catégories de grade 1 (G1), de grade 2 (G2) et de grade 3 (G3) [8]



Grading histologique



Sous-types de carcinome urothélial et invasion lymphovasculaire

Actuellement, les différenciations suivantes du carcinome urothélial sont utilisées [9, 10] :

- Carcinome urothélial (plus de 90% des cas);
- Carcinomes urothéliaux avec différenciation partielle malpighienne et/ou glandulaire ou trophoblastique ;
- Carcinome urothélial micropapillaire ;
- Variante en nid (y compris la large variante en nid) et carcinome urothélial microkystique ;
- Plasmacytoïde, cellule géante, en bague, diffus, indifférencié;
- De type lymphoépithéliome;
- Carcinomes à petite scellules;
- Carcinome urothélial sarcomatoïde;
- Variante neuroendocrine du carcinome urothélial ;
- Certains carcinomes urothéliaux présentant d'autres différenciations rares.
- La plupart des variantes du carcinome urothélial ont un pronostic plus défavorable que le carcinome urothélial hg pur [11] (NP : 3).

La présence d'une invasion lymphovasculaire (ILV) dans les spécimens de RTUV est associée à un risque accru d'upstaging pathologique et à un pronostic plus défavorable [12, 13] (NP : 3).

Conclusions et recommandations pour la classification du cancer de la vessie

Conclusions	N.P
La profondeur d'invasion (staging) est classée selon la classification TNM.	2a
Les tumeurs papillaires confinées à la muqueuse et envahissant la lamina propria sont classées respectivement au stade Ta et au stade T1. Les tumeurs plates et de haut grade confinées à la muqueuse sont classées dans la catégorie CIS (Tis).	3
La classification histologique des TVNIM, est établie selon les systèmes de l'OMS de 1973 et / ou 2004/2016. La classification OMS 2004/2016 offre une meilleure reproductibilité que la classification de 1973.	3

Recommandations	G.R
Utiliser le système TNM 2017 pour la classification de la profondeur de l'invasion tumorale (stadification).	■
L'utilisation des systèmes de classification de l'OMS de 1973 et de 2004/2016 est possible.	■
N'utiliser pas le terme de cancer de la vessie «superficiel».	■



DIAGNOSTIC

Introduction

a. Présentation clinique, recommandations pour le diagnostic précoce et le dépistage des tumeurs de vessie

La condition sine qua non d'une amélioration du pronostic est la reconnaissance des symptômes précoces des tumeurs de la vessie. Un programme de sensibilisation destiné à la population générale et aux médecins traitants est essentiel pour atteindre cet objectif. Tout patient présentant une hématurie macroscopique ou microscopique associée ou non à des troubles mictionnels doit faire l'objet d'un examen médical et d'une consultation auprès d'un urologue à la recherche d'une tumeur de vessie. En outre, il est important de noter que l'importance de l'hématurie n'est pas corrélée au stade du cancer et que ce dernier peut aussi être révélé par des symptômes d'irritation vésicale isolée ou associée à une infection urinaire.

Concernant l'hématurie microscopique asymptomatique, seuls les patients à risque (professions exposées, tabagisme, âge supérieur à 50 ans) avec une hématurie microscopique permanente devront faire l'objet d'un examen systématique par un urologue. Le dépistage individuel ou de masse d'une hématurie microscopique par comptage microscopique ou plus simplement bandelette auto-réactive chez les patients asymptomatiques à haut risque peut être recommandé.

b. Diagnostic précoce et symptômes

1. Interrogatoire

Les antécédents du malade et les facteurs de risque sont obligatoirement recherchés.

2. Signes cliniques révélateurs

L'hématurie macroscopique, classiquement décrite comme terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Des signes d'irritation vésicale associés (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de ces symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie, doit susciter l'existence d'un carcinome in situ vésical.

3. Examen clinique

Il doit rester systématique et complet même s'il est le plus souvent normal (palpation sus pubienne et touchers pelviens). Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'infiltration pelvienne. L'examen bi-manuel à vessie vide sous anesthésie doit être systématique, notamment comme préalable à une résection trans-urétrale de la vessie (RTUV) ou une cystectomie pour apprécier la possibilité éventuelle

d'un geste radical. Cependant, compte tenu de l'écart entre l'examen bimanuel et le stade pT après cystectomie (11% overstaging clinique et 31% understaging clinique), une certaine prudence est suggérée à l'interprétation de l'examen bimanuel.

4. Imagerie

a) Échographie

L'échographie peut être réalisée en complément de l'examen physique car elle présente une sensibilité modérée à un large éventail d'anomalies des voies urinaires supérieures et inférieures. Elle permet la caractérisation des masses rénales, la détection de l'hydronéphrose et la visualisation des masses intraluminales dans la vessie, mais ne peut pas exclure toutes les causes potentielles d'hématurie [1, 2] (NP : 3). Elle ne peut pas exclure de manière fiable la présence d'une TVES et ne peut pas remplacer l'uroTDM.

b) Urographie par tomодensitométrie et urographie intraveineuse

L'urographie par tomодensitométrie (TDM) est utilisée pour détecter les tumeurs papillaires dans les voies urinaires, indiquées par des défauts de remplissage et/ou une hydronéphrose [3].

L'urographie intraveineuse (UIV) est une alternative si la CT n'est pas disponible (NP : 2b), mais en particulier dans les tumeurs invasives de la vessie et dans les UTUC, l'urographie CT fournit plus d'informations (y compris le statut des ganglions lymphatiques et des organes voisins).

La nécessité de réaliser une urographie CT de base après la détection d'une tumeur de la vessie est discutable en raison de la faible incidence des résultats significatifs qui peuvent être obtenus (NP : 2b). L'incidence des UTUC est faible (1,8%), mais augmente à 7,5% pour les tumeurs situées dans le trigone [4] (LE : 2b). Le risque d'UTUC au cours du suivi augmente chez les patients présentant des tumeurs multiples et à haut risque [55] (LE : 2b).

c) Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique

Le rôle de l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMm) n'a pas encore été établi dans le diagnostic et la stadification du cancer de vessie. Une méthodologie standardisée de compte-rendu d'IRM (Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS])

chez les patients atteints de TV a récemment été publiée et nécessite une validation supplémentaire [5]. Une première revue systématique de 8 études a montré que le système de notation VI-RADS peut différencier avec précision le TVNIM du TVMIM avec des taux de concordance inter-observateurs élevés [6].

Un diagnostic de CIS ne peut pas être posé par les seules méthodes d'imagerie (uroTDM, UIV, Echo ou IRM) (NP : 4).



5. Cytologie urinaire

L'examen de l'urine mictionnelle ou des échantillons de lavage de la vessie à la recherche de cellules cancéreuses exfoliées a une sensibilité élevée pour les tumeurs HG et G3 (84%), mais une faible sensibilité pour les tumeurs BG/G1 (16%) [7]. La sensibilité de la détection du CIS est de 28 à 100% [8] (NP : 1b). La cytologie est utile, en particulier comme complément à la cystoscopie, chez les patients atteints de tumeurs HG/G3. Une cytologie urinaire mictionnelle positive peut indiquer la présence d'un carcinome urothélial n'importe où dans les voies urinaires ; une cytologie négative, cependant, n'exclut pas sa présence.

L'interprétation cytologique dépend de l'utilisateur [9]. L'évaluation peut être entravée par un faible rendement cellulaire, des infections des voies urinaires, des calculs ou des instillations intravésicales, cependant, dans des mains expérimentées, la spécificité dépasse 90% (NP : 2b).

Un système de rapport standardisé connu sous le nom de Système de Paris publié en 2016 a redéfini les catégories de diagnostic de cytologie urinaire comme suit [10] :

- Aucundiagnosticadéquatpossible(Nodiagnosis) ;
- Négatifpouruncarcinomeurothélial(Negative) ;
- Cellulesurothélialesatypiques(Atypia) ;
- SuspiciondecarcinomeurothélialHG(Suspicion) ;
- Carcinomeurothélialdehautgrade/G3(Malin).

Le principe du système et sa terminologie soulignent le rôle de la cytologie urinaire dans la détection des tumeurs G3 et HG. Le système parisien de déclaration de la cytologie urinaire a été validé dans plusieurs études rétrospectives [11].

Chez les patients présentant une cytologie suspecte, il est conseillé de répéter l'examen [12] (NP : 2b).

6. Tests de marqueurs moléculaires urinaires

En raison de la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests urinaires ont été développés [13-15]. Aucun de ces marqueurs n'a été accepté comme pratique de routine par aucune directive clinique pour le diagnostic ou le suivi.

7. Cystoscopie

Le diagnostic d'une TV papillaire dépend en fin de compte de l'examen cystoscopique de la vessie et de l'évaluation histologique du tissu prélevé, soit par biopsie en coupe froide, soit par résection. Le carcinome in situ est diagnostiqué par une combinaison de cystoscopie, de cytologie urinaire et d'évaluation histologique de plusieurs biopsies de la vessie [16].

La cystoscopie est initialement réalisée en ambulatoire. Un instrument flexible avec instillation de lubrifiant anesthésique intra-urétral topique permet une meilleure compliance par rapport à un instrument rigide, surtout chez les hommes [17,18]

(NP : 1b). L'augmentation temporaire de la pression urétrale par l'irrigation de la «compression du sac» lors du passage de l'urètre membraneux et prostatique avec un cystoscope flexible chez les hommes diminue également la douleur pendant la procédure [19,20].

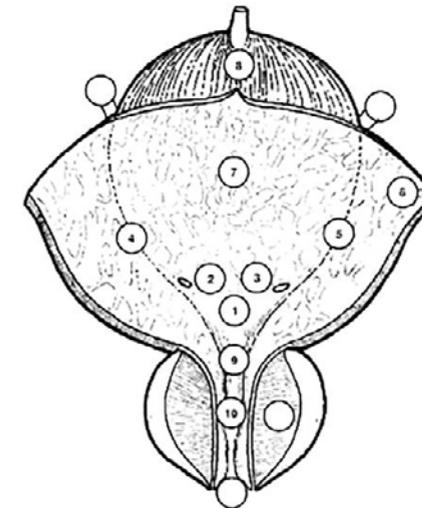


Figure : Diagramme de la vessie

2 = Orifice urétéral droit	7 = Paroi postérieure
3 = Orifice urétéral gauche	8 = Dôme
4 = Paroi latérale droite	9 = Col
5 = Paroi latérale gauche	10 = Urètre postérieur
1 = Trigone	6 = Paroi antérieure

Cependant, dans la pratique quotidienne, si une tumeur de la vessie a été visualisée sans équivoque par des études d'imagerie telles que la tomodensitométrie (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie (US), la cystoscopie diagnostique peut être omise et le patient peut passer directement à la RTUV pour le diagnostic histologique et la résection. Pendant l'intervention, un examen approfondi de la vessie par cystoscopie rigide sous anesthésie est obligatoire afin de ne pas manquer une éventuelle tumeur au niveau du col de la vessie.

Une description minutieuse des résultats de la cystoscopie est nécessaire. Elle doit inclure la documentation du site, de la taille, du nombre et de l'aspect (papillaire ou solide) des tumeurs, ainsi qu'une description de toute anomalie de la muqueuse [21]. L'utilisation d'un diagramme vésical est recommandée.

Le diagnostic photodynamique est très sensible pour la détection du CIS et, dans des mains expérimentées, le taux de résultats faussement positifs peut être similaire à celui de la cystoscopie ordinaire à lumière blanche.

Conclusions et recommandations pour l'évaluation primaire TVNIM

Conclusions	N.P
La cystoscopie est nécessaire pour le diagnostic de la TV.	1
La cytologie urinaire est très sensible aux tumeurs de haut grade, y compris le carcinome in situ.	2b

Recommandations	G.R
Les antécédents du patient sont à prendre en compte.	
L'échographie réno-vesicale et ou l'uroscanner peuvent être utilisée en première intention chez les patients présentant une hématurie.	
Au moment du diagnostic initial des TVNIM, l'uroscanner est recommandé pour des cas sélectionnés (par exemple : les tumeurs situées dans le trigone, multiple ou tumeurs à haut	
Effectuez une cystoscopie chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'un cancer de la vessie ou pendant la surveillance. Elle ne peut être remplacée par la cytologie ou par	
Chez les hommes, utiliser un cystoscope flexible, s'il est disponible, et appliquer une « compression du sac » d'irrigation pour diminuer la douleur procédurale lors du passage de l'urètre proximal.	
Décrire toutes les caractéristiques macroscopiques de la tumeur (site, taille, nombre et apparence) et les anomalies de la muqueuse pendant la cystoscopie. Utilisez un diagramme de la vessie	
Utiliser la cytologie de l'urine mictionnelle comme complément à la cystoscopie pour détecter une tumeur de haut grade.	
Effectuez la cytologie sur au moins 25 ml d'urine fraîche ou d'urine avec une fixation adéquate. L'urine du matin ne convient pas en raison de la présence fréquente de cytolyse.	
Utilisez le système de Paris pour les rapports de cytologie.	

8. Aspects chirurgicaux et techniques de la résection tumorale

a. Stratégie chirurgicale de résection (résection fractionnée/séparée, résection en bloc)

Une résection complète, réalisée par une technique fractionnée ou en bloc, est essentielle pour obtenir un bon pronostic [22].

La résection fractionnée (résection séparée de la partie exophytique de la tumeur, de la paroi vésicale sous-jacente et des bords de la zone de résection) fournit de bonnes informations sur l'étendue verticale et horizontale de la tumeur [23] (NP : 2b).

La résection en bloc à l'aide d'un courant monopolaire ou bipolaire, d'un laser Thulium-YAG ou Holmium-YAG est réalisable pour certaines tumeurs exophytiques. Elle permet d'obtenir des spécimens réséqués de haute qualité avec la présence du muscle détrusor dans 96-100% des cas [24] (NP : 1b).

La technique choisie dépend de la taille et de la localisation de la tumeur et de l'expérience du chirurgien.

b. Évaluation de la qualité de la résection

L'absence de muscle détrusor dans la pièce est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle, de récurrence précoce et de sous-stadification tumorale [140] (NP : 1b). La présence du muscle détrusor dans la pièce est considérée comme un critère de substitution de la qualité de la résection et est requise (sauf pour les tumeurs Ta BG/G1). Les check-lists chirurgicales et les programmes d'indicateurs de performance de qualité ont montré qu'ils permettaient d'augmenter la qualité chirurgicale (présence du muscle détrusor) et de diminuer les taux de récurrence [25, 26].

L'expérience et/ou le volume chirurgical ont été associés au risque de complications [27], de récurrence [28] et de survie [29] dans des études rétrospectives (NP : 3).

c. Résection monopolaire et bipolaire

Comparée à la résection monopolaire, la résection bipolaire a été introduite pour réduire le risque de complications (par exemple, la perforation de la vessie due à la stimulation du nerf obturateur) et pour produire de meilleurs spécimens. Actuellement, les résultats restent controversés [30], car une analyse systématique de 13 ECR (2379 patients) n'a montré aucun avantage de la RTUV bipolaire par rapport à la RTUV monopolaire en termes d'efficacité et de sécurité [31].

d. Fulguration et vaporisation au laser en cabinet

Chez les patients ayant des antécédents de petites tumeurs Ta BG/G1, la fulguration ou la vaporisation au laser de petites récurrences papillaires en ambulatoire peut réduire la charge thérapeutique [32, 33] (NP : 3). Il n'existe pas d'étude comparative prospective évaluant les résultats oncologiques.

e. Résection de petites tumeurs papillaires de la vessie au moment de la résection transurétrale de la prostate

Il n'est pas rare de détecter des tumeurs de la vessie chez des hommes présentant une hyperplasie bénigne de la prostate. Si ces tumeurs sont d'aspect papillaire, plutôt petites et peu multifocales, il semble possible de les réséquer et de poursuivre la résection de la prostate [34, 35]. Bien que les preuves de haute qualité soient limitées, la RTUV et la RTU de la prostate simultanées ne semblent pas entraîner de risque accru de récurrence ou de progression tumorale [36].

f. Biopsies de la vessie

Le carcinome in situ peut se présenter sous la forme d'une zone rougeâtre d'aspect velouté, impossible à distinguer d'une inflammation, ou bien il peut ne pas être visible du tout. Pour ces raisons, des biopsies de l'urothélium suspect doivent être réalisées. Chez les patients présentant une cytologie urinaire positive et une muqueuse d'apparence normale à la cystoscopie, des biopsies de cartographie sont recommandées [37]. Pour obtenir une cartographie représentative de la muqueuse vésicale, des biopsies doivent être réalisées au niveau du trigone, du dôme vésical, des parois vésicales droite, gauche, antérieure et postérieure [38]. Si l'équipement est disponible, le diagnostic photodynamique (PDD) est un outil utile pour cibler la biopsie.



g. Biopsies de l'urètre prostatique

L'implication de l'urètre et des canaux prostatiques chez les hommes atteints de TVNIM a été rapportée. Palou et al. ont montré que chez 128 hommes présentant une TV T1G3, l'incidence du CIS dans l'urètre prostatique était de 11,7% [39] (NP : 2b). Le risque d'atteinte de l'urètre ou du canal prostatique est plus élevé si la tumeur est située au niveau du trigone ou du col de la vessie, en présence d'un CIS vésical et de tumeurs multiples [40] (NP : 3b). Sur la base de cette observation, une biopsie de l'urètre prostatique est nécessaire dans certains cas. [41, 42].

h. Nouvelles méthodes de visualisation des tumeurs

En tant que procédure standard, la cystoscopie et la RTUV sont réalisées en lumière blanche. Cependant, l'utilisation de la lumière blanche peut conduire à manquer des lésions présentes mais non visibles, c'est pourquoi de nouvelles technologies sont développées.

- o Le diagnostic photodynamique (cystoscopie par fluorescence)

Le diagnostic photodynamique est réalisé à l'aide de lumière violette après instillation intravésicale d'acide 5-aminolaevulinique (ALA) ou d'acide hexaminolaevulinique (HAL). Il a été confirmé que la biopsie et la résection guidées par fluorescence sont plus sensibles que les procédures conventionnelles pour la détection des tumeurs malignes, en particulier les CIS [43] (NP : 1a). Une fausse positivité peut être induite par une inflammation ou une RTUV récente et pendant les 3 premiers mois après l'instillation de BCG [44] (NP : 1a). L'effet bénéfique de la cystoscopie à fluorescence sur le taux de récurrence chez les patients ayant subi une RTUV a été évalué. Une revue systématique et une analyse de 14 ECR incluant 2 906 patients, ont démontré une diminution du risque de récurrence des TV à court et à long terme au cours des 3 premiers mois. Le diagnostic photodynamique avait une spécificité plus faible que l'endoscopie en lumière blanche (63% contre 81%).

Un ECR a montré une réduction de la récurrence et de la progression avec la RTUV guidée par fluorescence par rapport à la RTUV en lumière blanche [45]. Ces résultats doivent être validés par d'autres études.

- o Imagerie à bande étroite

L'imagerie à bande étroite (NBI) permet de renforcer le contraste entre l'urothélium normal et le tissu cancéreux hyper-vasculaire. Une meilleure détection du cancer a été démontrée par la cystoscopie flexible NBI et les biopsies et résections guidées par NBI [46] (NP : 3b). Un ECR a évalué la réduction des taux de récurrence si l'IBN est utilisé pendant la RTUV.

Bien que les résultats globaux de l'étude soient négatifs, un bénéfice après 3 et 12 mois a été observé pour les tumeurs à faible risque (pTa BG, < 30 mm, pas de CIS) [47] (NP : 1b).

- o Technologies supplémentaires

La micro-endoscopie laser confocale est une sonde d'imagerie haute résolution conçue pour fournir un classement histologique endoscopique en temps réel, mais elle nécessite une validation supplémentaire [48].

SPIES: est un système d'amélioration de l'image utilisant 4 spectres lumineux différents mais les données prospectives utilisant ce système sont encore limitées [49].

i. Deuxième résection

- o Détection de la maladie résiduelle et upstaging tumoral

Le risque significatif de tumeur résiduelle après une première RTUV des lésions TaT1 a été démontré.

Une revue systématique analysant les données de 8 409 patients atteints de TV HG Ta ou T1 a démontré un risque de persistance de 51% et un risque de sous-stadification de 8% pour les tumeurs T1. La plupart des lésions résiduelles ont été détectées à l'emplacement initial de la tumeur [50] (NP : 1a).

Des essais prospectifs suggèrent que la cytologie urinaire post-opératoire positive [51] et le test Xpert (test ARNm urinaire) [52] sont indépendamment associés à la maladie résiduelle lors de la seconde résection et au risque de récurrences futures, respectivement (NP : 2b). Ces données doivent toutefois être confirmées par d'autres études.

- o L'impact de la seconde résection sur les résultats du traitement

Une seconde RTUV peut augmenter la survie sans récurrence (SSR) [53] (NP : 2a), améliorer les résultats après traitement par BCG [54] (NP : 3) et fournir des informations pronostiques [55] (NP : 3).

Dans une évaluation rétrospective d'une grande cohorte multi-institutionnelle de 2 451 patients atteints de tumeurs T1 G3/HG traitées par BCG (une seconde résection a été réalisée chez 935 patients), la seconde résection a amélioré la SSR, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) uniquement chez les patients sans muscle détrusor dans la pièce de la résection initiale [56] (NP : 1a).

- o Moment de la seconde résection [57]

Une seconde RTUV est recommandée dans des cas sélectionnés 2 à 6 semaines après la résection initiale.

j. Résection transurétrale des tumeurs invasives de la vessie

L'objectif de la RTUV est de permettre le diagnostic histopathologique et la stadification, ce qui exige de prendre le muscle vésical dans la pièce de résection.



En cas de suspicion de tumeur invasive de la vessie, les tumeurs doivent être réséquées séparément en plusieurs parties, qui comprennent la partie exophytique de la tumeur, la paroi vésicale sous-jacente avec le muscle détrusor, et les bords de la zone de résection. Au moins la partie la plus profonde de la pièce de résection doit être envoyée au pathologiste dans un récipient séparé étiqueté pour permettre un diagnostic correct. Dans les cas où la radiothérapie est envisagée et où le CIS doit être exclu, la PDD peut être utilisée [58].

Des cas d'atteinte de l'urètre et des canaux prostatiques chez des hommes ayant une tumeur de la vessie ont été rapportés. Le risque réel n'est pas connu, mais il semble être plus élevé si la tumeur est située sur le trigone ou le col de la vessie, en cas de CIS vésical concomitant, et en cas de tumeurs multiples [59]. L'atteinte de l'urètre prostatique peut être déterminée soit au moment de la RTUV initiale, soit par recoupe lors de la cystoprostatectomie.

Une recoupe urétrale négative peut identifier de manière fiable les patients chez qui l'urétréctomie doit être évitée [60].

Le diagnostic d'une tumeur urétrale avant la cystectomie entraînera une urétréctomie qui pourrait être une contre-indication à une dérivation orthotopique. [61].

k. Rapport anatomopathologique

L'examen pathologique du ou des spécimens obtenus par RTUV et des biopsies est une étape essentielle dans le processus de décision pour la TV [62]. Une coopération étroite entre les urologues et les pathologistes est nécessaire. Une haute qualité des tissus réséqués et soumis et des informations cliniques est essentielle pour une évaluation pathologique correcte. Pour obtenir toutes les informations pertinentes, le prélèvement, la manipulation et l'évaluation des échantillons doivent respecter les recommandations précises [63, 64]. Dans les cas difficiles, un examen supplémentaire par un pathologiste génito-urinaire expérimenté peut être envisagé.

Conclusions et recommandations pour la résection transurétrale de la vessie, les biopsies et le rapport de pathologie

Conclusions	N.P
La résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUV), suivie de l'examen pathologique de la ou des pièces obtenues, est une étape essentielle de la prise en charge du TVNIM.	1
L'absence de muscle détrusor dans la pièce est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de sous stadification de la tumeur (à l'exception des tumeurs Ta BG/G1).	2b
Chez les patients ayant des antécédents de petites tumeurs Ta BG/G1, la fulguration de petites récidives papillaires en ambulatoire est faisable et sûre.	3
Une deuxième RTUV peut permettre de détecter des tumeurs résiduelles et une sous-stadification tumorale, d'augmenter la survie sans récurrence, d'améliorer les résultats après un traitement par BCG et de fournir des informations pronostiques.	2

Chez l'homme, la biopsie de l'urètre prostatique comprend une résection du col de la vessie jusqu'au verumontanum (entre la position 5 et 7 heures) à l'aide d'une anse de résection. Si des zones d'aspect anormal sont présentes dans l'urètre prostatique à ce moment-là, elles doivent également être biopsiées.	2b
--	----

Recommandations	G.R
Chez les patients chez lesquels on suspecte un cancer de la vessie, pratiquer une résection transurétrale de la vessie (RTUV) suivie d'un examen anatomopathologique de la ou des pièces obtenues, en tant que procédure de diagnostic et étape initiale du traitement.	
La fulguration ambulatoire ou la vaporisation au laser de petites récidives papillaires peut être utilisée chez les patients ayant des antécédents de tumeurs Ta BG/G1.	
Effectuer systématiquement la RTUV par étapes : <ul style="list-style-type: none"> - Palpation bimanuelle sous anesthésie. - Insertion du résectoscope, sous contrôle visuel avec inspection de l'ensemble de l'urètre ; - Inspection de l'ensemble du revêtement urothélial de la vessie ; - Biopsie de l'urètre prostatique (si indiquée) ; - Biopsies de la vessie en coupelle froide (si indiquée) ; - Résection de la tumeur ; - Consignation des résultats dans le rapport/le dossier de chirurgie ; 	
Effectuer une résection en bloc ou une résection par fractions (partie exophytique de la tumeur, paroi vésicale sous-jacente et bords de la zone de résection).	
Éviter autant que possible la cautérisation pendant la RTUV pour éviter la détérioration des tissus.	
Réaliser des biopsies de l'urothélium d'apparence anormale. Les biopsies de la muqueuse d'apparence normale (biopsies cartographiques du trigone, du dôme vésical, des parois droite, gauche, antérieure et postérieure de la vessie) sont recommandées si la cytologie ou le test des marqueurs moléculaires urinaires sont positifs. Si l'équipement est disponible, effectuer des biopsies guidées par fluorescence (PDD).	
Réaliser une biopsie de l'urètre prostatique en cas de tumeur du col de la vessie, si un carcinome in situ de la vessie est présent ou suspecté, si la cytologie ou le test des marqueurs moléculaires urinaires est positif sans preuve de tumeur dans la vessie, ou si des anomalies de l'urètre prostatique sont visibles. Si la biopsie n'est pas réalisée lors de l'intervention initiale, elle doit être effectuée au moment de la seconde résection.	
Le compte rendu de la RTUV doit décrire l'emplacement, l'aspect, la taille et la multifocalité de la tumeur, toutes les étapes de la procédure, ainsi que l'étendue et l'exhaustivité de la résection.	
Chez les patients présentant une cytologie positive, mais une cystoscopie négative, exclure un carcinome urothélial des voies supérieures, un CIS dans la vessie (par des biopsies cartographiques ou des biopsies guidées par PDD) et une tumeur dans l'urètre prostatique (par une biopsie de l'urètre prostatique).	
Effectuer une deuxième RTUV dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Après une première RTUV incomplète, ou en cas de doute sur l'exhaustivité d'une RTUV ; - S'il n'y a pas de muscle détrusor dans la pièce après la résection initiale, à l'exception des tumeurs Ta BG/G1 et des CIS primaires ; 	
Si cela est indiqué, effectuer une seconde RTUV dans les 2 à 6 semaines suivant la résection initiale. Cette seconde RTUV doit inclure la résection du site tumoral primaire.	



Informer le pathologiste des traitements antérieurs (thérapie intravésicale, radiothérapie, etc.).	
Chez les hommes dont la biopsie de l'urètre prostatique est négative et qui bénéficient d'une néovessie orthotopique, une recoupe uretrale per-opératoire peut être omise.	
Chez les hommes ayant déjà subi une biopsie transurétrale positive de la prostate, la construction ultérieure d'une néovessie orthotopique ne devrait pas être refusée a priori, à moins qu'une recoupe peropératoire du moignon urétral ne révèle pas de	
Chez les femmes bénéficiant d'une néovessie orthotopique, il convient d'obtenir de biopsier le col de la vessie et de la marge urétrale, soit avant, soit au moment de la cystectomie.	
Le rapport anatomopathologique doit préciser la localisation de la tumeur, son grade et son stade, l'invasion lymphovasculaire, les sous-types de carcinome urothélial (histologies variantes), la présence d'un CIS et du muscle dérusor.	

9. Imagerie pour la stadification du TVIM

En pratique clinique, le stade de la tumeur et le grade histopathologique sont utilisés pour guider le traitement et déterminer le pronostic [65, 66]. Chez les patients symptomatiques et à haut risque, l'imagerie est utilisée pour évaluer les anomalies de la vessie. En outre, l'imagerie devient de plus en plus un examen essentiel pour la stadification locale et à distance du cancer du sein.

L'objectif de l'imagerie des patients atteints de TV est de :

- Dé détecter les lésions (Échographie le cas échéant);
- Différencier les tumeurs T1 des tumeurs T2 car leur traitement sera différent (IRM utilisant le score VI-RADS [Vesical Imaging Reporting and Data System]);
- Évaluer l'étendue du stade localement avancé de la tumeur ou la propagation de la tumeur aux ganglions lymphatiques (tomodensitométrie et IRM pour les ganglions lymphatiques abdominaux et pelviens ou TEP/TDM) ;
- Évaluer la propagation de la tumeur aux voies urinaires supérieures ou à d'autres organes distants (par exemple, le foie, les poumons, les os, le péritoine, la plèvre et les glandes surrénales) (UroTDM pour évaluer les voies urinaires supérieures et PET/ CT pour détecter les métastases dans les organes distants).

La stadification doit être précise pour permettre le choix du traitement le plus optimal.

a. Stadification locale du MIBC

- L'imagerie par résonance magnétique pour la stadification locale du TVIM L'imagerie par résonance magnétique a une résolution de contraste des tissus mous supérieure à celle de la tomodensitométrie et peut évaluer la réaction post-biopsie car le rehaussement de la tumeur se produit plus tôt que celui de la paroi normale de la vessie en raison de la néovascularisation [67].

Plus récemment, l'IRM multiparamétrique (mp) utilisant le système de notation VI-RADS a été introduite et s'est avérée capable de différencier le TVIM et TVNIM (tumeurs T1 vs T2) avec une grande précision diagnostique [68]. Le VI-RADS offre

une approche standardisée à la fois pour l'acquisition et le rapport de l'IRMp pour le, cependant, les indications idéales et les les cut-off doivent encore être déterminés. A ce jour, le score VI-RADS a été validé par plusieurs groupes de recherche, montrant une bonne performance diagnostique dans la détection du TVIM [69, 70].

- Imagerie TDM pour la stadification locale du MIBC

Les avantages de la tomodensitométrie comprennent une haute résolution spatiale, un temps d'acquisition plus court, une couverture plus large et une moindre sensibilité aux facteurs variables du patient. La tomodensitométrie est incapable de différencier les tumeurs de stades Ta à T3a, mais elle est utile pour détecter l'invasion de la graisse périvésicale (T3b) et des organes adjacents. La précision de la tomodensitométrie pour déterminer l'extension extravésicale de la tumeur varie de 55% à 92% et augmente avec le stade avancé de la maladie [71].

La tomodensitométrie avec contraste utilisant des produits de contraste iodés peut être considérée comme une alternative à l'IRM lorsque celle-ci est contre-indiquée [72].

b. Imagerie des ganglions lymphatiques dans les TVIM

L'évaluation des métastases ganglionnaires basée uniquement sur la taille est limitée par l'incapacité du scanner et de l'IRM à identifier les métastases dans les ganglions de taille normale ou peu volumineux. La sensibilité pour la détection des métastases ganglionnaires est faible (48-87%). La spécificité est également faible car l'hypertrophie ganglionnaire peut être due à une maladie bénigne. Les ganglions pelviens de plus de 8 mm et les ganglions abdominaux de plus de 10 mm de diamètre maximal selon l'axe court, détectés par tomodensitométrie ou IRM, doivent être considérés comme pathologiques.

La tomographie par émission de positons (TEP) combinée à la TDM est de plus en plus utilisée dans la pratique clinique et son rôle exact continue d'être évalué [73].

c. Carcinome urothélial des voies urinaires supérieures

- Urographie par tomodensitométrie Uro-TDM

L'urographie par tomodensitométrie a la plus grande précision diagnostique des techniques d'imagerie disponibles [74]. La sensibilité de l'urographie par tomodensitométrie pour les TVES est de 0,67-1,0 et la spécificité de 0,93-0,99 [75].

L'acquisition rapide de coupes fines aide au diagnostic sans perte de résolution. Les «lésions planes» épithéliales sans effet de masse ou épaissement urothélial ne sont généralement pas visibles au scanner. Le signe secondaire d'hydronephrose est associé à une maladie avancée et à un mauvais résultat oncologique [76,77]. La présence de ganglions peut être un facteur de risque important.

- Urographie par résonance magnétique Uro-IRM

L'urographie par résonance magnétique est indiquée chez les patients qui ne peuvent pas subir d'uroTDM, généralement lorsque les radiations ou les produits de contraste iodés sont contre-indiqués [78]. L'utilisation de l'uro-IRM avec des produits



de contraste à base de gadolinium est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min de clairance de la créatinine), en raison du risque de Fibrose systémique néphrogénique (FSN). L'uroTDM est généralement préférée à l'uro-IRM pour le diagnostic et la stadification des TVES.

d. Métastases distantes dans des sites autres que les ganglions lymphatiques

Avant tout traitement curatif, il est essentiel d'évaluer la présence de métastases à distance. La tomодensitométrie et l'IRM sont les techniques diagnostiques de choix pour détecter les métastases pulmonaires [79] et hépatiques [80], respectivement. Les métastases osseuses et cérébrales sont rares au moment de la présentation du TVIM. Une scintigraphie osseuse et une imagerie cérébrale supplémentaire ne sont donc pas systématiquement indiquées, sauf si le patient présente des symptômes ou des signes spécifiques suggérant des métastases osseuses ou cérébrales [81,82]. L'imagerie par résonance magnétique est plus sensible et spécifique pour le diagnostic des métastases osseuses que la scintigraphie osseuse [83, 84].

e. Développements futurs

De plus en plus de preuves dans la littérature suggèrent que la tomographie par émission de positons (TEP)/CT au 18F-fluorodéoxyglucose (FDG) pourrait avoir une utilisation clinique potentielle pour la stadification du TV métastatique [85,86], mais les résultats d'autres essais sont attendus avant qu'une recommandation puisse être faite.

Un essai clinique a évalué le rôle de la TEP/TDM dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire chez les patients recevant du pembrolizumab en néoadjuvant. Les performances de la TEP/ TDM n'ont pas justifié son utilisation systématique chez les patients TVIM cNO, mais se sont avérées utiles pour optimiser la sélection des patients TVIM adaptés aux stratégies d'immunothérapie néoadjuvante dans le cadre d'un essai clinique [87, 88].

La première étude évaluant la performance de l'IRM dans l'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie d'induction a montré la supériorité du DWI par rapport à l'IRM pondérée en T2 et à l'IRM dynamique renforcée par contraste (DCE). La spécificité élevée de la DWI indique qu'elle est utile pour la prédiction précise d'une réponse histopathologique complète, permettant une meilleure sélection des patients pour les protocoles de préservation de la vessie. L'IRM préopératoire dans différents contextes peut fournir des informations utiles concernant la réponse au traitement. Les applications futures potentielles du score VI-RADS peuvent inclure la prédiction de la réponse au traitement ainsi que les résultats péri-opératoires [89].

Conclusions et recommandations pour la stadification des TVIM

Conclusions	N.P
L'imagerie dans le cadre de la stadification du cancer de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) fournit des informations sur le pronostic et aide à choisir le traitement le plus approprié.	2b
Le diagnostic des TVES repose sur l'uroTDM et l'urétéroscopie.	2b
Dans la stadification locale, l'IRM est supérieure à la TDM en termes de différenciation entre les TV T1 et T2.	2b

Recommandations	G.R
Chez les patients avec TVIM confirmé, utilisez la tomодensitométrie (TDM-TAP) du thorax, de l'abdomen et du bassin pour la	
Utiliser l'uro-TDM, sauf si elle est contre-indiquée pour des raisons liées à l'administration de contraste ou à la dose de radiation ; dans ce cas, utiliser l'imagerie par résonance magnétique (Uro-IRM).	

Conclusions et recommandations pour les évaluations de comorbidité

Conclusions	N.P
L'âge chronologique est d'une pertinence limitée.	3
Il est important de dépister la fragilité et les troubles cognitifs et de procéder à une évaluation gériatrique complète (CGA) lorsqu'une optimisation est nécessaire.	3

Recommandations	G.R
Baser la stratégie thérapeutique de préservation de la vessie ou de cystectomie radicale chez les patients âgés/fragiles atteints de TVIM en fonction du stade de la tumeur et de la fragilité.	
Évaluez la comorbidité au moyen d'un score validé, tel que l'indice de comorbidité de Charlson.	



PRÉDIRE LA RÉCURRENCE ET LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET MARQUEURS TUMORAUX

Tumeurs TaT1

Le traitement doit tenir compte du pronostic du patient. Afin de prédire le risque de récurrence et/ou de progression de la maladie, plusieurs modèles pronostiques pour des populations de patients spécifiques ont été introduits.

1. Modèle de scoring EAU NMIBC 2021

Pour mettre à jour le risque de progression de la maladie et créer de nouveaux groupes de risque de facteurs pronostiques en utilisant les systèmes de classification de l'OMS 1973 et de l'OMS 2004/2016, les données individuelles de 3 401 patients primaires traités entre 1990 et 2018 ont été utilisées [50]. Seuls les patients traités par RTUV ± chimiothérapie intravésicale ont été inclus, ceux traités par BCG intravésical adjuvant ont été exclus car le BCG peut réduire le risque de progression de la maladie. D'après l'analyse multivariée, le stade de la tumeur, le grade OMS 1973, le grade OMS 2004/2016, le CIS concomitant, le nombre de tumeurs, la taille de la tumeur et l'âge étaient des facteurs prédictifs indépendants de la progression de la maladie [1].

Il s'agit du seul modèle disponible où le système de classification de l'OMS 2004/2016 est inclus comme l'un des paramètres permettant de calculer le groupe de risque et la probabilité de progression d'un patient individuel. Comme le système de classification de l'OMS 2004/2016 est le principal système de classification utilisé par les pathologistes, le groupe d'experts recommande d'utiliser le modèle de notation 2021 EAU TVNIM pour la définition des groupes à risque. Comme le modèle de notation 2021 EAU TVNIM détermine le risque de progression de la tumeur, mais pas celui de récurrence, n'importe lequel des modèles ci-dessous mentionnés peuvent être utilisés pour calculer le risque de récurrence de la maladie chez un individu :

- Le modèle de notation 2006 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [2]. (<https://www.omnicalculator.com/health/eortc-bladder-cancer>).
- Le modèle pour les patients atteints de tumeurs Ta G1/G2 (OMS 1973) traitées par chimiothérapie [3].
- Le modèle de notation du Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) pour les patients traités par BCG [4].

- Le modèle des coring 2016 de l'EORTC pour les patients traités par BCG d'entretien[5].

2. Autres facteurs de pronostic

D'autres facteurs pronostiques ont été décrits dans certaines populations de patients :

- Dans les tumeurs T1G3, les facteurs pronostiques importants étaient le sexe féminin, le CIS dans l'urètre prostatique chez les hommes traités par un traitement d'induction au BCG, et l'âge, la taille de la tumeur et le CIS concomitant chez les patients traités au BCG (62% avec un traitement d'induction uniquement) [6] (NP : 2b).
- Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant des tumeurs T1G3 dans un diverticule de la vessie en raison de l'absence de couche musculaire dans la paroi diverticulaire [7] (NP : 3).
- Chez les patients atteints de tumeurs T1, la découverte d'une maladie T1 résiduelle lors de la deuxième RTUV est un facteur de pronostic défavorable [8] (NP : 3).
- Chez les patients atteints de tumeurs T1G2 traitées par RTUV, la récurrence à 3 mois était le facteur prédictif le plus important de la progression [9] (NP : 2b).
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle des marqueurs moléculaires dans l'amélioration de la précision prédictive des tableaux de risque actuellement disponibles [10].
- Le rapport neutrophiles/ lymphocytes préopératoire peut avoir une valeur pronostique dans le cas du TVNIM. Cette donnée doit cependant être validée plus avant [11].

Carcinome in situ

En l'absence de traitement, environ 54% des patients atteints de CIS évoluent vers une maladie invasive sur le plan musculaire [12] (NP : 3). Il n'existe pas de facteurs pronostiques fiables, mais certaines études ont cependant rapporté un pronostic plus défavorable dans les cas de CIS et de tumeurs T1 concomitantes par rapport au CIS primaire [13,14], dans les cas de CIS étendus [15] et dans les cas de CIS dans l'urètre prostatique [16] (NP : 3).

La réponse au traitement intravésical par le BCG ou la chimiothérapie est un facteur pronostique important pour la progression ultérieure et la mort causée par la TV. Environ 10 à 20% des répondeurs complets finissent par évoluer vers une maladie invasive sur le plan musculaire, contre 66% des non-répondeurs [17] (NP : 2a).

Stratification des patients en groupes de risque

Afin de faciliter les recommandations de traitement, le groupe d'experts recommande la stratification des patients en groupes de risque en fonction de leur probabilité d'évolution vers une maladie invasive. Les nouvelles définitions des groupes de risque fournies dans les présentes lignes directrices de l'EAU sont basées sur une



analyse de l'Individual patient data IPD chez les patients atteints de cancer primaire et sur le calcul de leurs scores de progression (modèle de notation de l'EAU NMIBC 2021).

La probabilité de progression à 5 ans varie de moins de 1% à plus de 40% entre les groupes de risque.

Pour les facteurs pour lesquels les IPD n'ont pas été collectées, comme les sous-types de carcinome urothélial (histologies variantes), l'ILV, le CIS primaire et le CIS dans l'urètre prostatique ; les données de la littérature ont été utilisées pour classer les patients en groupes de risque.

Les compositions cliniques des nouveaux groupes de risque de facteurs pronostiques de l'EAU NMIBC basés sur les systèmes de classification de l'OMS 2004/2016 ou de l'OMS 1973 sont présentées dans le tableau ci dessous. Des applications pour le web (www.nmibc.net), iOS et Android (iOS / <https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687> et Android / <https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc>) ont été développées pour faciliter la détermination du groupe de risque d'un patient dans la pratique clinique quotidienne.

Tableau : Composition clinique des nouveaux groupes de risque de facteurs pronostiques de l'EAU NMIBC basés sur les systèmes de classification de l'OMS 2004/2016 ou de l'OMS 1973.

- Un seul des deux systèmes de classification (OMS 1973 ou OMS 2004/2016) est nécessaire pour utiliser ce tableau.
- Si les deux systèmes de classifications ont disponibles pour un patient donné, le groupe d'experts recommande d'utiliser le calcul du groupe de risque basé sur l'OMS 1973 car il a une meilleure valeur pronostique.
- La catégorie des tumeurs BG (OMS 2004/2016) inclut également les patients dont les tumeurs sont classées comme PUNLMP.
- Les facteurs de risque cliniques supplémentaires sont les suivants* :
 - o Age > 70ans;
 - o Tumeurs papillaires multiples;
 - o Diamètre de la tumeur > 3cm.

GROUPES DE RISQUE	
Faible Risque	Une tumeur primaire, unique, TaT1 BG/G1 de < 3 cm de diamètre sans CIS chez un patient < 70 ans
	Une tumeur primaire Ta BG/G1 sans CIS avec au plus UN des facteurs de risque clinique supplémentaires.
Risque intermédiaire	Les patients sans CIS qui ne sont pas inclus dans les groupes à risque faible, haut ou très haut.

Haut risque	Tous les T1 HG/G3 sans CIS, SAUF ceux inclus dans le groupe à très haut risque.
	Tous les patients CIS, SAUF ceux inclus dans le groupe à très haut risque.
Très haut risque	Stade, grade avec facteurs de risque cliniques supplémentaires : <ul style="list-style-type: none"> o Ta LG/G2 ou T1G1, sans CIS avec les 3 facteurs de risque o Ta HG/G3 ou T1 BG, pas de CIS avec au moins 2 facteurs de risque o T1G2, pas de CIS avec au moins 1 facteur de risque

Le modèle de notation est basé sur l'IPD, mais ne tient pas compte des patients présentant un CIS primaire (risque élevé) ou des tumeurs récurrentes, ni de certains paramètres pathologiques comme les sous-types de carcinome urothélial (histologies variantes) et les ILV.

Néanmoins

- Sur la base des données de la littérature, tous les patients présentant un CIS dans l'urètre prostatique, avec des sous-types de carcinome urothélial ou avec une IVL doivent être inclus dans le groupe à très haut risque.
- Les patients présentant des tumeurs récurrentes doivent être inclus dans les groupes à risque intermédiaire, élevé ou très élevé en fonction de leurs autres facteurs pronostiques.

Marqueurs tumoraux

La mise à jour du Cancer Genome Atlas (TCGA) et d'autres efforts ont affiné notre compréhension des fondements moléculaires de la biologie de la CB. Les sous-types moléculaires, les signatures génétiques immunitaires ainsi que les signatures stromales pourraient finalement jouer un rôle important dans la prédiction de la réponse à une immunothérapie. Bien que l'expression de PD-L1 par immunohistochimie et la charge mutationnelle tumorale aient démontré une valeur prédictive dans certains contextes, des études supplémentaires sont nécessaires. Les biomarqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs validés prospectivement constitueront des compléments précieux aux données cliniques et pathologiques, mais de vastes ECR de phase III avec un suivi à long terme seront nécessaires pour clarifier les nombreuses questions qui subsistent [18-25].



Conclusions et recommandations pour prédire la récurrence et la progression de la maladie et marqueurs tumoraux

Conclusions	N.P
Le modèle de scoring et les tableaux de risque de l'EAU NMIBC 2021 prédisent les risques à court et à long terme de progression de la maladie chez les patients atteints de TVNIM primaire en utilisant le système de classification de l'OMS 1973 ou de l'OMS 2004/2016	2b
Les preuves sont insuffisantes pour utiliser la TMB, les sous-types moléculaires, les signatures immunitaires ou d'autres signatures d'expression génétique pour la prise en charge des patients atteints de cancer urothélial.	-

Recommandations	G.R
Stratifier les patients en 4 groupes de risque. Le groupe de risque d'un patient peut être déterminé à l'aide du calculateur de groupe de risque de l'EAU disponible sur www.nmibc.net .	

TRAITEMENT DES TUMEURS N'ENVAHISSANT PAS LE MUSCLE DE LA VESSIE : TIS, TA, T1

Sevrage tabagique

Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et de progression tumorale [1,2] (NP : 3). Bien que la question de savoir si l'arrêt du tabac en cas de TV influencera favorablement le résultat du traitement reste controversée, il convient de conseiller aux patients d'arrêter de fumer en raison des risques généraux liés au tabagisme [3-5] (NP : 3).

Traitement adjuvant

Bien que la RTUV puisse à elle seule éradiquer complètement une tumeur TaT1, ces tumeurs récidivent fréquemment et peuvent évoluer vers un TVIM. La grande variabilité du taux de récurrence à 3 mois indique que la RTUV était incomplète ou qu'elle entraîne des récurrences chez un pourcentage élevé de patients [6]. Il est donc nécessaire d'envisager un traitement adjuvant chez tous les patients.

1. Chimiothérapie intravésicale

a. Une instillation intravésicale unique, immédiate et postopératoire de chimiothérapie IPOP

Il a été démontré que l'instillation unique immédiate agit en détruisant les cellules tumorales circulantes après une RTUV, et par un effet ablatif sur les cellules tumorales résiduelles au niveau du site de résection et sur les petites tumeurs négligées [7] (NP : 3).

Aucune comparaison randomisée des différents médicaments n'a été réalisée [8].

L'instillation unique de mitomycine C (MMC), d'épirubicine ou de pirarubicine a montré un effet bénéfique. L'instillation unique de gemcitabine s'est avérée supérieure au contrôle par placebo (solution saline) dans un ECR comprenant environ 200 patients par bras avec des taux de toxicité remarquablement bas [9].

Deux méta-analyses suggèrent l'efficacité de l'irrigation saline continue dans la prévention des récurrences précoces [10,11].



La prévention de l'implantation des cellules tumorales doit être initiée dans les premières heures qui suivent la RTUV. Après cela, les cellules tumorales sont fermement implantées et sont recouvertes par la matrice extracellulaire [12-14] (NP : 3). Dans toutes les études, l'instillation a été administrée dans les 24 heures. Pour maximiser l'efficacité de l'IS, il faut concevoir des pratiques souples qui permettent d'administrer l'instillation le plus tôt possible après la RTUV, de préférence dans les deux premières heures dans la salle de réveil ou même dans la salle d'opération. Étant donné que des complications graves ont été signalées chez des patients présentant une extravasation de médicament [15,16], les mesures de sécurité doivent être maintenues.

b) Instillations supplémentaires de chimiothérapie intravésicale adjuvante

La nécessité d'un traitement intravésical adjuvant supplémentaire dépend du pronostic. Chez les patients à faible risque, une IPOP réduit le risque de récurrence et est considérée comme le traitement standard et complet [8] (NP : 1a). Pour d'autres patients, cependant, une IPOP reste un traitement incomplet en raison de la probabilité considérable de récurrence et/ou de progression. Les données d'efficacité pour les comparaisons suivantes des schémas d'application ont été publiées :

o Une IPOP uniquement vs une IPOP et instillations répétées supplémentaires.

Dans une étude, des instillations supplémentaires de chimiothérapie après une IPOP ont amélioré la survie sans récurrence chez les patients à risque intermédiaire [17] (LE : 2a).

o Instillations répétées de chimiothérapie vs. pas de traitement adjuvant

Une vaste méta-analyse portant sur 3 703 patients issus de 11 ECR a montré une réduction hautement significative (44%) des chances de récurrence à un an en faveur de la chimiothérapie par rapport à la RTUV seule [18]. Cela correspond à une différence absolue de 13 à 14% du nombre de patients présentant une récurrence. Contrairement à ces résultats, la thérapie BCG peut réduire le risque de progression tumorale [19, 20] (NP : 1a). De plus, le traitement d'entretien par le BCG semble être significativement plus efficace pour prévenir les récurrences que la chimiothérapie [21-23] (NP : 1a). Cependant, le BCG provoque beaucoup plus d'effets secondaires que la chimiothérapie (NP: 1a).

o Instillation unique + instillations répétées ultérieures vs instillations répétées ultérieures uniquement

Plusieurs études menées chez des patients à risque intermédiaire ont montré qu'une IPOP pouvait avoir un impact sur la récurrence, même en cas d'instillations adjuvantes supplémentaires [24]. Une autre ECR n'a pas trouvé d'impact de l'IPOP avec l'épirubicine suivie d'une chimiothérapie supplémentaire ou d'instillations de BCG dans une cohorte de TV à prédominance HR [25].

- o **Lecalendrier optimal des instillations intravésicales de chimiothérapie** La durée et la fréquence des instillations répétées de chimiothérapie sont encore controversées; cependant, elles ne devraient pas dépasser un an [26] (NP : 3). c) Options pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie intravésicale
- o **Ajustement du pH, de la durée de l'instillation et de la concentration du médicament**

Un ECR prospectif randomisé et multi-institutionnel a montré que la chimiothérapie intravésicale réduisait le taux de récurrence [27] (NP : 1b). Un autre essai a rapporté que la durée d'une instillation d'une heure de MMC était plus efficace qu'une instillation de 30 minutes, mais aucune comparaison d'efficacité n'est disponible pour des durées d'instillation d'une heure ou de deux heures [28] (NP : 3). Un autre ECR utilisant l'épirubicine a montré que la concentration est plus importante que la durée du traitement [249] (NP : 1b).

Au vu de ces données, des instructions sont fournies ci-dessous.

La durée et la fréquence des instillations répétées de chimiothérapie sont encore controversées; cependant, elles ne devraient pas dépasser un an (LE : 3).

Il a été suggéré que l'efficacité de la MMC pourrait être améliorée en optimisant l'application par l'ajustement du pH urinaire, en plus de l'utilisation de calendriers d'entretien alternatifs.

o Chimiothérapie intravésicale assistée par dispositif

- Effet hyperthermique induit par les micro-ondes (RITE)

Des données prometteuses ont été présentées sur l'amélioration de l'efficacité de la MMC en utilisant l'hyperthermie induite par les micro-ondes chez les patients atteints de tumeurs à haut risque [29].

- Chimiothérapie intravésicale hyperthermique

Différentes technologies permettant d'augmenter la température de la MMC instillée sont disponibles, mais les données sur leur efficacité font encore défaut [30].

- Administration électromotrice de médicaments

L'efficacité de la MMC par administration électromotrice de médicaments (EMDA) associée séquentiellement au BCG chez les patients atteints de tumeurs à haut risque a été démontrée dans un petit ECR [31]. La conclusion définitive nécessite toutefois une confirmation supplémentaire.



Conclusions pour chimiothérapie intravésicale

Conclusions	N.P
Chez les patients atteints de TVNIM à faible risque et chez ceux présentant une petite récurrence Ta BG/G1 détectée plus d'un an après la RTUV, l'IPOP réduit significativement le taux de récurrence par rapport à la RTUV seule.	1a
L'IPOP pourrait avoir un impact sur la récurrence même en cas d'instillations supplémentaires de chimiothérapie adjuvante.	3
Des instillations répétées de chimiothérapie (avec ou sans IPOP préalable) améliorent la survie sans récurrence chez les patients à risque intermédiaire.	2a

2. Immunothérapie intravésicale au bacille de Calmette-Guérin (BCG)

1. Efficacité du BCG

o Taux de récurrence

Cinq méta-analyses ont confirmé que le BCG après une RTUV est supérieur à la RTUV seule ou à la RTUV associée à une chimiothérapie pour prévenir la récurrence du TVNIM [32-34] (NP : 1a). L'effet est durable et a également été observé dans une analyse séparée de patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire [22]. Une méta-analyse [21] a évalué les données individuelles de 2820 patients inscrits dans 9 ECR qui ont comparé la MMC au BCG. Dans les essais avec entretien au BCG, il y avait une réduction de 32% du risque de récurrence pour le BCG par rapport à la MMC, mais une augmentation de 28% du risque de récurrence pour les patients traités au BCG dans les essais sans entretien au BCG. Une revue systématique Cochrane a confirmé que le BCG est plus efficace pour réduire le taux de récurrence que la MMC [36].

o Taux de progression

Deux méta-analyses ont démontré que le traitement par le BCG retarde et diminue potentiellement le risque de progression tumorale [34] (NP : 1a). Sur la base d'un suivi médian de 2,5 ans, les tumeurs ont progressé chez 9,8% des patients traités par le BCG, contre 13,8% dans les groupes témoins (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intravésicale, ou RTUV avec l'ajout d'une autre immunothérapie). Cela montre une réduction de 27% des probabilités de progression avec le traitement d'entretien par le BCG. L'ampleur de cette réduction était similaire chez les patients atteints de tumeurs papillaires TaT1 et chez ceux atteints de CIS [20]. Un ECR avec un suivi à long terme a démontré qu'il y avait beaucoup moins de métastases à distance et une meilleure survie globale et spécifique de la maladie chez les patients traités par le BCG par rapport à l'épirubicine [22] (NP : 1b).

o Influence d'autres facteurs

Dans la méta-analyse IPD, cependant, le BCG d'entretien était plus efficace que la MMC dans la réduction du taux de récurrence, à la fois chez les patients précédemment traités et non précédemment traités par chimiothérapie [21] (NP : 1a). Il a été démontré que le BCG était moins efficace chez les patients âgés de plus de 70 ans, mais toujours plus efficace que l'épirubicine dans une cohorte de patients âgés [37] (NP : 1a). Selon une analyse de cohorte, le risque de récurrence tumorale après BCG

s'est avéré plus élevé chez les patients ayant des antécédents de TVES [38].

2. Souche de BCG

Bien que des études plus petites sans entretien aient démontré certaines différences entre les souches [39, 40], une méta-analyse en réseau a identifié dix souches de BCG différentes utilisées pour le traitement intravésical dans la littérature publiée mais n'a pas pu confirmer la supériorité d'une souche de BCG sur une autre [41]. La qualité des données ne permet cependant pas de tirer des conclusions définitives.

3. Toxicité du BCG

Le traitement intravésical au Bacillus Calmette-Guérin est associé à davantage d'effets secondaires que la chimiothérapie intravésicale [36] (NP : 1a). Cependant, des effets secondaires graves sont observés chez < 5% des patients et peuvent être traités efficacement dans presque tous les cas [42] (NP : 1b). Il a été démontré qu'un traitement d'entretien n'est pas associé à un risque accru d'effets secondaires par rapport à un traitement d'induction. Les effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement ont été observés plus souvent au cours de la première année de traitement [43]. Les patients âgés ne semblent pas présenter plus d'effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement [271] (NP : 2a). Aucune différence significative de toxicité entre les différentes souches de BCG n'a été démontrée [44]. Les symptômes peuvent être le résultat d'effets secondaires du traitement par le BCG ou être causés par la maladie vésicale (CIS généralisé) elle-même.

Des complications majeures peuvent apparaître après l'absorption systémique du médicament. Ainsi, les contre-indications de l'instillation intravésicale de BCG doivent être respectées. La présence d'une leucocyturie, d'une hématurie non visible ou d'une bactériurie asymptomatique ne constitue pas une contre-indication à l'application du BCG, et une antibioprophylaxie n'est pas nécessaire dans ces cas [45,46] (NP : 3).

Le Bacille Calmette-Guérin doit être utilisé avec prudence chez les patients immunodéprimés ; par exemple, l'immunosuppression, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent des contre-indications relatives [47]. Le rôle des médicaments antituberculeux prophylactiques chez ces patients n'est pas clair [48- 50] (NP : 3). La prise en charge des effets secondaires après BCG doit refléter leur type et leur grade selon les recommandations fournies par l'International Bladder Cancer Group (IBCG) et par un groupe espagnol [51, 52].



Prise en charge des effets indésirables locaux	
Cystite	Phénazopyridine, bromure de propanthéline ou anti- inflammatoire non stéroïdien.
	Si amélioration des symptômes en quelques jours : continuer les instillations.
	Si les symptômes persistent ou empirent: <ul style="list-style-type: none"> - Différer l'instillation - Effectuer un examen cytobactériologique des urines - Commencer le traitement antibiotique empirique.
	Si les symptômes persistent, même avec un traitement antibiotique: <ul style="list-style-type: none"> - Avec une culture positive: traitement antibiotique fonction de la sensibilité ; - Avec une culture négative: quinolones et instillations anti-inflammatoires potentiellement analgésiques une fois par jour pendant 5 jours (Répéter le cycle si nécessaire).
	Si les symptômes persistent : Traitement antituberculeux + corticoïdes.
	Si aucune réponse au traitement et / ou vessie atrophiée: cystectomie radicale.
Hématurie	Si d'autres symptômes sont présents, effectuer un ECBU pour exclure une cystite hémorragique.
	Si l'hématurie persiste, une fibroscopie vésicale pouvant être réalisée à la recherche d'une récurrence tumorale.
Prostatite Granulomateuse symptomatique	Symptômes rarement présents: effectuer un ECBU.
	Quinolone
	Si échec des Quinolones : Isoniazide (300 mg/J) et Rifampicine (600 mg/J) pendant 3 mois. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Orchi-épididymite	ECBU + Quinolones
	Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
	Orchidectomie si abcès ou si pas de réponse au traitement. ECBU + Quinolones

Prise en charge des effets secondaires généraux	
Malaise général, fièvre	Résolution des symptômes en 48 heures avec ou sans antipyrétique.
Arthralgie et/ou arthrite	Complication rare considérée comme étant une réaction auto-immune
	Arthralgie : AINS
	Arthrite : AINS
	Si pas de réponse ou réponse incomplète : corticothérapie, forte dose de quinolones, ou traitement antituberculeux.
Une forte fièvre persistante (> 38,5 °C pendant plus de 48 h)	Arrêt définitif des instillations.
	Évaluation immédiate : ECBU, des radiographie thoracique.
	Un traitement rapide avec au moins deux agents antimicrobiens, pendant l'évaluation diagnostic.
	Consultation chez un interniste, spécialiste des maladies infectieuses.
Réaction systémique au BCG	Prévention : initier BCG thérapie au moins 2 semaines après la RTUV (si aucun signe et symptôme d'hématurie).
	Arrêt définitif des instillations.
	Pour une infection grave : <ul style="list-style-type: none"> - Quinolones à haute dose ou isoniazide, rifampicine et éthambutol 1,2 g par jour pendant 6 mois. - Fortes doses de corticoïdes aussi longtemps que les symptômes persistent. - Proposer un antibiotique probabiliste non spécifique pour couvrir les bactéries à Gram négatif et / ou Enterococcus.
Réaction allergique	Antihistaminiques et anti-inflammatoire.
	Quinolones à haute dose ou isoniazide et rifampicine pour des symptômes persistants.
	Reporter les instillations jusqu'à ce que les réactions disparaissent.

4. Calendrier optimal du BCG

Les instillations de BCG à la phase d'induction sont effectuées selon le calendrier empirique de 6 semaines introduit par Morales et al [53]. Pour une efficacité optimale, le BCG doit être administré selon un calendrier d'entretien (NP : 1a). De nombreux schémas d'entretien différents ont été utilisés, allant d'un total de 10 instillations administrées en 18 à 27 semaines sur 3 ans [54].



○ **Nombre optimal d'instillations d'induction et fréquence des instillations pendant la maintenance**

Le nombre optimal d'instillations d'induction et la fréquence des instillations d'entretien ont été évalués par NIMBUS, un ECR prospectif de phase III. Une analyse de sécurité effectuée après la randomisation de 345 patients a montré qu'un nombre réduit d'instillations (3 instillations à l'induction et 2 instillations à 3, 6 et 12 mois) s'est avéré inférieur au schéma standard (6 instillations à l'induction et 3 instillations à 3, 6 et 12 mois) en ce qui concerne le délai avant la première récurrence [55] (NP : 1b). Dans un ECR incluant 397 patients, CUETO a montré que dans les tumeurs à haut risque, un schéma d'entretien avec une seule instillation tous les 3 mois pendant 3 ans n'était pas supérieur au traitement d'induction seul, ce qui suggère qu'une instillation peut être sous-optimale par rapport à 3 instillations dans chaque cycle d'entretien [56] (NP : 1b).

○ **Durée optimale de l'entretien**

Dans leur méta-analyse, Böhle et al. ont conclu qu'au moins un an de BCG d'entretien est nécessaire pour obtenir la supériorité du BCG sur la MMC pour la prévention de la récurrence ou de la progression (NP : 1a).

Dans un ECR de 1 355 patients, l'EORTC a montré que lorsque le BCG est administré à pleine dose, un traitement d'entretien de 3 ans (instillations toutes les 3 semaines pendant 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) réduit le taux de récurrence par rapport à un an chez les patients à haut risque mais pas chez les patients à risque intermédiaire. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la progression ou la survie globale. Dans le groupe de traitement de 3 ans, cependant, 36,1% des patients n'ont pas terminé le programme de 3 ans [57] (NP : 1b). La principale raison pour laquelle ces patients ont arrêté le traitement était l'inefficacité du traitement et non la toxicité.

○ **Dose optimale de BCG**

Pour réduire la toxicité du BCG, l'instillation d'une dose réduite a été proposée. Cependant, il a été suggéré qu'une dose complète de BCG est plus efficace dans les tumeurs multifocales [58, 59] (NP : 1b). L'étude CUETO a comparé un tiers de dose à une dose complète de BCG et n'a trouvé aucune différence globale d'efficacité. Un tiers de la dose standard de BCG pourrait être la dose minimale efficace pour les tumeurs à risque intermédiaire. Une réduction supplémentaire à un sixième de la dose a entraîné une diminution de l'efficacité sans diminution de la toxicité [60] (NP : 1b). L'EORTC n'a pas trouvé de différence de toxicité entre un tiers de dose et une dose complète de BCG, mais un tiers de dose de BCG a été associé à un taux de récurrence plus élevé, en particulier lorsqu'il n'a été administré que pendant un an (NP : 1b). L'utilisation systématique d'un tiers de dose de BCG est compliquée par les difficultés techniques potentielles pour préparer la dose réduite de manière fiable.

5. Examens complémentaires avant l'instillation

Dans tous les cas, le BCG ne sera débuté qu'au moins 3 semaines après le dernier acte endoscopique ; et ce en l'absence de toute hématurie macroscopique ou d'infection urinaire. La première instillation sera précédée d'un examen clinique et d'examens biologiques complémentaires minimums afin d'éliminer les principales contre-indications et de pouvoir avoir un examen de référence en cas de complication propre à la BCG thérapie.

Lors de l'initiation du traitement de base, les examens précédant le traitement sont :

- Une xamen clinique,
- Une NFS,
- Union ogrammesanguin,
- Un bilan de la fonction rénale : urée et créatinine plasmatique,
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- Un ECBU,
- Une radiographie de thorax +/- associée à une IDR à la tuberculine,
- Un dosage du PSA chez l'homme.

Puis chaque instillation sera précédée d'un nouvel examen clinique et d'un ECBU effectués moins de quatre jours avant l'instillation.

Enfin, chaque cycle d'entretien sera précédé par :

- Une NFS,
- Unionogrammesanguin,
- Une fonction rénale : urée et créatinine plasmatique,
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- Un ECBU.

Puis chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique et d'un ECBU.

Conclusions	N.P
Chez les patients présentant des tumeurs à risque intermédiaire et élevé, le BCG intravésical après une RTUV réduit le risque de récurrence tumorale ; il est plus efficace que la RTUV seule ou la RTUV et la chimiothérapie intravésicale.	1a
Pour une efficacité optimale, le BCG doit être administré selon un schéma d'entretien.	1a
Un entretien de trois ans est plus efficace qu'un an pour prévenir la récurrence chez les patients atteints de tumeurs à haut risque, mais pas chez les patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire.	1a



3. Thérapie combinée

o BCG intravésical plus chimiothérapie versus BCG seul

Dans un ECR, une association de MMC et de BCG s'est avérée plus efficace pour réduire les récurrences mais plus toxique que le BCG en monothérapie (NP : 1b). En utilisant des calendriers de BCG similaires dans les deux groupes, chaque instillation de BCG dans le groupe de l'association était précédée un jour avant par une instillation de MMC [61]. Dans un ECR utilisant la MMC avec l'EMDA, l'association du BCG et de la MMC avec l'EMDA a montré un meilleur intervalle sans récurrence et un taux de progression réduit par rapport à la monothérapie par le BCG [62] (NP : 2). Deux méta-analyses ont montré une amélioration de la survie sans maladie (SSR), mais aucune différence de SSP chez les patients traités par un traitement combiné par rapport au BCG seul [63,64].

o Traitement combiné utilisant l'interféron

Dans une méta-analyse Cochrane de 4 ECR, une combinaison de BCG et d'IFN-2 α n'a pas montré de différence claire en termes de récurrence et de progression par rapport au BCG seul [64]. Dans une étude, une MMC hebdomadaire suivie d'un BCG mensuel en alternance avec l'IFN-2 α a montré une probabilité de récurrence plus élevée que la MMC suivie du BCG seul [65]. De plus, un ECR dans une population similaire de TVNIM comparant la monothérapie BCG à une association d'épirubicine et d'INF pendant une durée allant jusqu'à deux ans a montré que cette dernière était significativement inférieure à la monothérapie BCG dans la prévention des récurrences [66] (NP : 1b).

4. Aspects spécifiques du traitement du carcinome in situ

o Stratégie de traitement

La détection d'un CIS concomitant augmente le risque de récurrence et de progression des tumeurs TaT1. Dans ce cas, un traitement complémentaire est obligatoire. Le carcinome in situ ne peut pas être guéri par une procédure endoscopique seule. Le diagnostic histologique de CIS doit être suivi d'un traitement complémentaire, soit par instillations intravésicales de BCG, soit par cystectomie radicale (CR) (NP : 4). Les taux de survie spécifique de la tumeur après CR immédiate pour un CIS sont excellents, mais une grande proportion de patients pourrait être sur-traités [67] (NP : 3).

o Études de cohorte sur le BCG intravésical ou la chimiothérapie

Dans des évaluations rétrospectives de patients atteints de CIS, un taux de réponse complète de 48% a été obtenu avec la chimiothérapie intravésicale et de 72 à 93% avec le BCG [68] (NP : 2a). Jusqu'à 50% des répondants complets peuvent éventuellement présenter une récurrence avec un risque de progression et/ou de récurrence extravésicale [14] (NP : 3).

o Essais prospectifs randomisés sur le BCG intravésical ou la chimiothérapie
 Malheureusement, il y a eu peu d'essais cliniques randomisés chez les patients atteints de CIS uniquement. Une méta-analyse des essais cliniques comparant

le BCG intravésical à la chimiothérapie intravésicale chez les patients atteints de CIS a montré un taux de réponse significativement plus élevé après le BCG et une réduction de 59% des chances d'échec du traitement avec le BCG [69] (NP : 1a).

Dans une méta-analyse EORTC-GUCG de la progression tumorale, dans un sous-groupe de 403 patients atteints de CIS, le BCG a réduit le risque de progression de 35% par rapport à la chimiothérapie intravésicale ou à l'immunothérapie (NP : 1b). L'association du BCG et de la MMC n'était pas supérieure au BCG seul [70]. En résumé, comparé à la chimiothérapie, le traitement du CIS par le BCG augmente le taux de réponse complète, le pourcentage global de patients qui restent indemnes de la maladie et réduit le risque de progression tumorale (NP : 1b).

o Traitement du CIS dans l'urètre prostatique et les voies urinaires supérieures

Les patients atteints de CIS présentent un risque élevé d'atteinte extravésicale de TVES et de l'urètre prostatique. Solsona et al. ont constaté que 63% des 138 patients atteints de CIS ont développé une atteinte extravésicale initialement ou au cours du suivi [71]. Les patients présentant une atteinte extravésicale avaient une survie plus faible que ceux présentant un CIS vésical seul (NP : 3). Dans la prostate, le CIS peut être présent uniquement dans la paroi épithéliale de l'urètre prostatique ou dans les canaux prostatiques [72]. Ces situations doivent être distinguées de l'invasion tumorale dans le stroma prostatique (stade T4a dans les tumeurs de la vessie) et pour lesquelles une cystoprostectomie radicale immédiate est obligatoire. Les patients présentant un CIS dans la paroi épithéliale de l'urètre prostatique peuvent être traités par instillation intravésicale de BCG. La résection transurétrale de la prostate peut améliorer le contact du BCG avec l'urètre prostatique [73] (NP : 3). Cependant, il faut tenir compte de la propagation potentielle du CIS ; il ne faut pas utiliser de cathéter suprapubique placé dans un trocart.

Chez les patients présentant une atteinte du canal prostatique, il existe des résultats prometteurs du BCG, mais seulement à partir de petites séries. Les données sont insuffisantes pour fournir des recommandations de traitement claires et une chirurgie radicale doit être envisagée [74] (NP : 3).

Conclusions pour le traitement du carcinome in situ

Conclusions	N.P
Le carcinome in situ ne peut être guéri par une procédure endoscopique seule.	4
Par rapport à la chimiothérapie intravésicale, les instillations intravésicales d'entretien de BCG augmentent le taux de réponse complète, le pourcentage global de patients qui restent sans maladie et réduisent le risque de progression tumorale.	1b

Cystectomie radicale pour les TVNIM

Il y a plusieurs raisons d'envisager une CR immédiate pour certains patients atteints de TVNIM :

- La précision de la stadification des tumeurs T1 par RTUV est faible, 27 à 51% des patients étant surclassés en TVIM lors de la CR [75] (NP : 3).
- Certains patients atteints de TVNIM voient leur maladie évoluer vers TVIM.



- Les patients dont la maladie évolue vers un stade invasif musculaire ont un pronostic plus défavorable que ceux qui présentent une maladie invasive musculaire «primaire» [76].

Le bénéfice potentiel de la CR doit être mis en balance avec ses risques, sa morbidité et son impact sur la qualité de vie (QoL) et discuté avec les patients, dans le cadre d'un processus de décision partagée. Il est raisonnable de proposer une CR immédiate chez les patients atteints de TVNIM qui présentent un risque très élevé de progression de la maladie [77] (NP : 3).

Une CR précoce est fortement recommandée chez les patients présentant des tumeurs ne répondant pas au BCG et doit être envisagée pour les tumeurs HG récidivantes au BCG. Un retard dans la CR peut conduire à une diminution de la survie spécifique de la maladie [78] (NP : 3).

Chez les patients chez qui la CR est effectuée avant la progression vers le TVIM, le taux de DFS à 5 ans dépasse 80% [79, 80] (NP : 3).

Stratégie thérapeutique individuelle en cas de tumeurs primaires ou récurrentes après une RTUV sans immunothérapie intravésicale préalable par le BCG

Le type de traitement ultérieur après une RTUV doit être fondé sur les groupes de risque. La stratification et les recommandations de traitement sont basées sur le risque de progression de la maladie. En particulier dans le cas des tumeurs à risque intermédiaire, le modèle de notation de l'EORTC 2006 peut être utilisé pour déterminer le risque individuel de récurrence de la maladie chez un patient et servir de base pour décider de la poursuite du traitement.

Toute décision doit refléter les principes suivants :

- Les patients du groupe à faible risque ont un risque négligeable de progression de la maladie. L'instillation postopératoire unique de chimiothérapie réduit le risque de récurrence et est considérée comme un traitement suffisant chez ces patients.
- Les patients du groupe à risque intermédiaire ont un faible risque de progression de la maladie (7,4 et 8,5% après 10 ans selon le modèle de notation 2021 EAU TVNIM). Chez ces patients, un traitement d'un an par BCG à dose complète (induction plus instillations toutes les 3 semaines à 3, 6 et 12 mois), ou des instillations de chimiothérapie (le calendrier optimal n'est pas connu) pendant un an maximum, est recommandé. Le choix final doit refléter le risque individuel de récurrence et de progression du patient ainsi que l'efficacité et les effets secondaires de chaque modalité de traitement.
- Les patients du groupe à haut risque présentent un risque élevé de progression de la maladie (14,1 et 14,2% après 10 ans selon le modèle de notation 2021 EAU TVNIM). Chez ces patients, le BCG intravésical à dose complète pendant un à trois ans (induction plus instillations trihebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) est indiqué. L'effet bénéfique supplémentaire des deuxièmes et troisièmes années d'entretien doit être mis en balance avec les coûts supplémentaires,

les effets secondaires et les problèmes liés à la pénurie de BCG. En raison du risque élevé de progression, une CR immédiate peut également être discutée avec le patient. La cystectomie radicale est l'approche la plus sûre d'un point de vue oncologique, mais elle est associée à un risque de complications et de dégradation de la qualité de vie et représente un surtraitement chez certains patients.

- Les patients du groupe à très haut risque ont un risque extrêmement élevé de progression tumorale (53,1 et 58,6% après 10 ans selon le modèle de notation 2021 EAU TVNIM). Une CR immédiate doit être discutée avec ces patients. Dans le cas où la RC n'est pas réalisable ou est refusée par le patient, une dose complète de BCG intravésical pendant un à trois ans doit être proposée.

Traitement de l'échec du traitement intravésical

1. Récidive pendant ou après une chimiothérapie intravésicale

Les patients présentant une récurrence du TVNIM pendant ou après un traitement par chimiothérapie peuvent bénéficier d'instillations de BCG. Une chimiothérapie intravésicale antérieure n'a pas d'impact sur l'effet des instillations de BCG [81] (NP : 1a).

2. Échecs thérapeutiques après immunothérapie intravésicale par le BCG

Plusieurs catégories d'échecs du BCG, définies au sens large comme toute maladie HG survenant pendant ou après la thérapie BCG, ont été proposées. La TVNIM peut ne pas répondre du tout (BCG réfractaire) ou rechuter après une réponse initiale (BCG récidivant).

Certaines données suggèrent que les patients présentant une rechute du BCG ont de meilleurs résultats que les patients réfractaires au BCG [82].

Afin de pouvoir spécifier le sous-groupe de patients pour lesquels il est peu probable que du BCG supplémentaire apporte un bénéfice, la catégorie des tumeurs non répondantes au BCG a été définie. Des instillations supplémentaires de BCG chez ces patients sont associées à un risque accru de progression [83]. La catégorie des tumeurs ne répondant pas au BCG comprend les tumeurs réfractaires au BCG et certaines tumeurs récidivantes au BCG [84]. Cette définition a été élaborée en consultation avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine, en particulier pour promouvoir les essais à un seul bras afin de fournir des preuves primaires d'efficacité dans ce contexte [85].

Une récurrence non-HG après BCG n'est pas considérée comme un échec du BCG.



Tableau : Catégories de récurrence de haut grade pendant ou après le BCG

Chaque fois qu'une TVIM est détectée au cours du suivi.
Tumeur réfractaire au BCG
1. Si une tumeur T1 HG/G3 est présente à 3 mois [86] (NP : 3). 2. Si une tumeur Ta HG/G3 est présente après 3 mois et/ou à 6 mois, après une réinduction ou un premier traitement d'entretien (NP : 4). 3. 3. Si le CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à 3 mois et persiste à 6 mois après la réinduction ou la première cure d'entretien. Si des patients présentant un CIS sont présents à 3 mois, une cure supplémentaire de BCG peut permettre d'obtenir une réponse complète dans > 50% des cas (NP : 1b). 4. Si une tumeur de l'HG apparaît pendant le traitement d'entretien par le BCG*.
Tumeur récidivante au BCG
Récidive d'une tumeur HG/G3 (OMS 1973/2004) après la fin du traitement d'entretien par le BCG, malgré une réponse initiale [87] (NP : 3).
Tumeur ne répondant pas au BCG
Les tumeurs ne répondant pas au BCG comprennent toutes les tumeurs réfractaires au BCG et celles qui développent une récurrence HG T1/Ta dans les 6 mois suivant la fin d'une exposition adéquate au BCG** ou qui développent un CIS dans les 12 mois suivant la fin d'une exposition adéquate au BCG [323] (NP : 4).
Intolérance au BCG
Effets secondaires sévères qui empêchent une nouvelle instillation de BCG avant la fin du traitement.

* Les patients présentant une récurrence du BG pendant ou après le traitement par le BCG ne sont pas considérés comme un échec du BCG.

** Un BCG adéquat est défini comme la réalisation d'au moins 5 des 6 doses d'un traitement d'induction initial plus au moins 2 des 6 doses d'un second traitement d'induction ou 2 des 3 doses d'un traitement d'entretien.

3. Traitement des tumeurs ne répondant pas au BCG, des tumeurs à rechute tardive, des récurrences du BG après traitement par le BCG et des patients présentant une intolérance au BCG.

Les patients atteints d'une maladie ne répondant pas au BCG ont peu de chances de répondre à un autre traitement par le BCG ; la CR est donc l'option standard et préférée. Actuellement, plusieurs stratégies de préservation de la vessie sont à l'étude, comme les thérapies cytotoxiques intravésicales [88], les instillations assistées par un dispositif [89, 90], l'immunothérapie intravésicale [91], l'immunothérapie systémique [92] ou la thérapie génique [93].

Un ECR de phase III incluant principalement des patients TVNIM à haut risque ayant échoué à au moins un cours d'induction antérieur de BCG, la MMC combinée à l'hyperthermie induite par micro-ondes a permis d'obtenir une SSR globale de 35% à 2 ans, contre 41% dans le groupe témoin (traité soit par BCG, MMC ou MMC et administration d'un médicament électromoteur à la discrétion de l'investigateur). Dans la sous-analyse prévue à l'avance, la MMC et la thérapie induite par micro-ondes ont montré des taux de réponse plus faibles dans les récurrences de CIS mais une SSR plus élevée dans les tumeurs papillaires non- CIS (53% contre 24%) [90].

Des données prometteuses sur des cohortes de patients ne répondant pas au BCG et présentant un CIS seul ou concomitant à des tumeurs papillaires ont récemment été rapportées suite à de nouvelles immunothérapies. Le pembrolizumab systémique a permis d'obtenir un taux de réponse complète de 40% dans une étude prospective de phase II, qui s'est maintenue chez 48% des patients jusqu'à 12 mois (n = 101), ce qui a conduit à l'approbation par la FDA du médicament étudié pour cette population de patients [94]. Des données prometteuses issues d'un ECR multicentrique de phase III avec le nadofaragène firadenovec intravésical ont été publiées récemment, montrant une réponse complète chez 53,4% des patients atteints de CIS ne répondant pas au BCG [95].

Une revue systématique et une méta-analyse comprenant 4 ECR et 24 études à bras unique (toutes les études prospectives actuellement disponibles) ont évalué les traitements de préservation de la vessie après échec du BCG [96]. L'hétérogénéité significative des plans d'essai et des caractéristiques des patients inclus dans ces études, les différentes définitions des échecs du BCG utilisées et l'absence d'informations sur les traitements antérieurs par le BCG peuvent expliquer la variabilité de l'efficacité des différents composés évalués dans les différents essais. Un nombre plus élevé de traitements antérieurs par le BCG, une réfractaire ou une non-réponse au BCG ou un CIS prédisaient des taux de réponse plus faibles. Les taux de réponse à 12 mois regroupés étaient de 24% pour les essais avec > 2 traitements BCG antérieurs et de 36% pour ceux avec > 1 traitement BCG. Le taux de réponse initial ne permettait pas de prédire les réponses durables, ce qui souligne la nécessité d'un suivi à plus long terme. Plus récemment, une revue systématique évaluant 42 essais prospectifs sur les traitements préservant la vessie après le BCG a montré que les patients présentant des récurrences papillaires uniquement semblaient traités plus efficacement (taux médian sans récurrence de 44% à 1 an, taux médian sans progression de 89% après un suivi médian de 19 mois) que les tumeurs contenant un CIS (taux médian de réponse complète de 17% à 1 an avec un taux médian sans progression de 95% après un suivi médian de 12 mois), soulignant les différences biologiques potentielles entre ces deux entités tumorales qui devraient être analysées séparément lors de la communication des résultats des essais cliniques [97].

A l'heure actuelle, les traitements autres que la CR sont considérés comme oncologiquement inférieurs chez les patients ne répondant pas au BCG (NP : 3). Diverses études suggèrent que la répétition du traitement par le BCG est appropriée pour les tumeurs récurrentes non HG et même pour certaines HG, à savoir celles qui rechutent plus d'un an après l'exposition au BCG (cas qui ne répondent pas aux critères de la maladie ne répondant pas au BCG) [98] (NP : 3). Les décisions de traitement dans les récurrences de BG après BCG (qui ne sont pas considérées comme une catégorie d'échec du BCG) doivent être individualisées en fonction des caractéristiques de la tumeur. On sait peu de choses sur le traitement optimal des patients atteints de tumeurs à haut risque qui n'ont pas pu terminer les instillations de BCG en raison d'une intolérance.



Conclusions pour l'échec du traitement par voie intravésicale

Conclusions	N.P
Une chimiothérapie intravésicale antérieure n'a aucun impact sur l'effet de l'instillation de BCG.	1a
Les traitements autres que la CR doivent être considérés comme oncologiquement inférieurs chez les patients dont les tumeurs ne répondent pas au BCG.	3

Recommandations pour le traitement adjuvant des tumeurs TaT1 et pour le traitement du carcinome in situ

Recommandations	G.R
Conseiller aux fumeurs atteints d'un cancer de la vessie TVNIM d'arrêter de fumer.	
Le type de traitement ultérieur après une résection transurétrale de la vessie (RTUV) doit être basé sur les groupes de risque. Pour déterminer le groupe de risque d'un patient, utilisez le calculateur de groupe de risque de l'EAU 2021 disponible sur www.nmibc.net .	
Pour les patients dont les tumeurs sont présumées être à faible risque et chez ceux présentant de petites récurrences papillaires (vraisemblablement Ta BG/G1) détectées plus d'un an après une précédente RTUV, proposer une instillation immédiate de chimiothérapie.	
Pour les patients présentant des tumeurs à risque intermédiaire (avec ou sans instillation immédiate), un traitement d'un an à pleine dose de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (induction plus instillations toutes les 3 semaines à 3, 6 et 12 mois), ou des instillations de chimiothérapie (le calendrier optimal n'est pas connu) pendant un an maximum est recommandé. Le choix final doit refléter le risque individuel de récurrence et de progression du patient ainsi que l'efficacité et les effets secondaires de chaque	
Pour les patients présentant des tumeurs à haut risque, le BCG intravésical à dose complète pendant un à trois ans (induction plus instillations trihebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) est indiqué. L'effet bénéfique supplémentaire des deuxième et troisième années d'entretien doit être mis en balance avec les coûts supplémentaires, les effets secondaires et les problèmes liés aux pénuries de BCG. Une cystectomie radicale (CR) immédiate peut également être discutée avec le patient.	
Pour les patients présentant des tumeurs à très haut risque, discuter d'une CR immédiate. Proposer des instillations intravésicales de BCG à pleine dose pendant un à trois ans à ceux qui refusent ou sont inaptes à la CR.	
La définition de «non répondeur au BCG» doit être respectée car elle définit le plus précisément les patients qui ne répondront probablement pas à d'autres instillations de BCG.	
Proposer aux patients dont les tumeurs ne répondent pas au BCG, mais qui ne sont pas candidats à une CR en raison de comorbidités, des stratégies de préservation (chimiothérapie intravésicale, chimiothérapie et hyperthermie induite par micro-ondes, administration électromotrice de chimiothérapie, immunothérapie intravésicale ou systémique ; de préférence dans le cadre d'essais cliniques).	

Recommandations	G.R
Recommandations - aspects techniques du traitement	
Chimiothérapie intravésicale	
Si indiquée, administrer une seule instillation immédiate de chimiothérapie dans les 24 heures suivant la RTUV.	
IPOP est contre-indiquée en cas de perforation vésicale avérée ou suspectée ou de saignement nécessitant une irrigation vésicale.	
Donner des instructions claires au personnel infirmier pour contrôler le libre écoulement du cathéter vésical à la fin de l'instillation	
Le schéma optimal et la durée des instillations ultérieures de chimiothérapie intravésicale ne sont pas définis ; toutefois, ils ne devraient pas dépasser un an.	
Si une chimiothérapie intravésicale est administrée, utiliser le médicament à son pH optimal et maintenir la concentration du médicament en réduisant l'apport en liquide avant et pendant l'instillation.	
La durée de l'instillation doit être d'une à deux heures.	
Immunothérapie intravésicale par le BCG	
Les contre-indications absolues de l'instillation intravésicale de BCG sont : <ul style="list-style-type: none"> - Pendant les deux premières semaines après la RTUV ; - Chez les patients présentant une hématurie visible - Après un cathétérisme traumatique ; - Chez les patients présentant une infection symptomatique des voies urinaires. 	

Recommandations pour le traitement adjuvant des tumeurs TaT1 et carcinome in situ selon la stratification du risque

Recommandations	G.R
Groupe de risque EAU : Faible	
Proposer une instillation immédiate de chimiothérapie intravésicale après une résection transurétrale de la vessie (RTUV).	
Groupe de risque EAU : Intermédiaire	
Pour tous les patients, il est recommandé soit un traitement d'un an par le Bacillus Calmette-Guérin (BCG) à dose complète (induction plus instillations toutes les 3 semaines à 3, 6 et 12 mois), soit des instillations de chimiothérapie (le calendrier optimal n'est pas connu) pendant un an maximum. Le choix final doit refléter le risque individuel de récurrence et de progression du patient ainsi que l'efficacité et les effets secondaires de chaque modalité de traitement. Proposer une instillation immédiate de chimiothérapie aux patients présentant de petites récurrences papillaires (vraisemblablement Ta BG/G1) détectées plus d'un an après une	
Groupe à risque EAU : Élevé	
Proposer des instillations intravésicales de BCG à pleine dose pendant un à trois ans ou discuter d'une cystectomie radicale (CR)	
Groupe à risque EAU : Très élevé	
Proposer une CR ou des instillations intravésicales de BCG à dose complète pendant un à trois ans à ceux qui refusent ou ne sont pas aptes à la CR.	



Recommandations pour les options de traitement pour les différentes catégories d'échec du BCG

Catégorie	Options de traitement
BCG non répondeur	1. Cystectomie radicale (RC).
	2. Inscription à des essais cliniques évaluant de nouvelles stratégies de traitement.
	3. Stratégies de préservation de la vessie chez les patients inadaptés ou refusant la RC.
Rechute tardive du BCG : > 6 mois ou CIS > 12 mois de la dernière exposition au BCG	1. Cystectomie radicale ou reprise du BCG en fonction de la situation individuelle du patient.
	2. Stratégies de préservation de la vessie.
Récidive de BG après BCG pour une tumeur primaire à risque intermédiaire	1. Répétition du BCG ou chimiothérapie intravésicale.
	2. Cystectomie radicale.

TRAITEMENT DES TUMEURS ENVAHISSANT LE MUSCLE DE LA VESSIE

Traitement néoadjuvant

1. Introduction

Le traitement standard pour les patients atteints de TVIM urothélial et de TVIM avec histologies variantes est la CR. Cependant, la CR n'assure une survie à 5 ans que chez environ 50% des patients [1]. Pour améliorer ces résultats chez les patients atteints de la maladie cNOMO, la CNA à base de cisplatine est utilisée depuis les années 1980 [2].

2. Rôle de la chimiothérapie à base de cisplatine

Il existe des avantages et des inconvénients théoriques à administrer une chimiothérapie avant la chirurgie définitive planifiée aux patients atteints d'une CU cNOMO invasive musculaire résécable de la vessie :

- La chimiothérapie est administrée au moment le plus précoce, lorsque la charge de la maladie micrométastatique est censée être faible.
- Reflet potentiel de l'impact de la chimiothérapie in-vivo.
- La tolérance à la chimiothérapie et l'observance du patient devraient être meilleures avant la cystectomie.
- Les patients peuvent répondre à la CNA et avoir une réponse pathologique favorable, déterminée principalement par l'obtention de ypT0, < ypT1, ypN0 et des marges chirurgicales négatives.
- Une cystectomie tardive peut compromettre le résultat chez les patients non sensibles à la chimiothérapie [3]. Une analyse comparative de la survie des patients traités par CNA et CR par rapport à la CR seule, basée sur les données de la base de données nationale sur le cancer, a montré que la maladie limitée à un organe (< pT2) après CNA était associée à une diminution du risque de décès (HR : 0,85, 95% CI : 0,79-0,91) par rapport à la CR seule, tandis que > pT2 était associée à une augmentation du risque de décès (HR : 1,46, 95% CI : 1,34-1,60) [4]. Cependant, il n'y a pas d'essais prospectifs indiquant que la chirurgie retardée en raison de la CNA a un impact négatif sur la survie. Dans l'essai de phase III VESPER, comparant la gemcitabine/cisplatine (GC) à la méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine à haute dose (HD-MVAC) dans le cadre péri-opératoire, environ 90% des patients ont été opérés (avec un délai médian de 48 jours pour la GC et de 51 jours pour le HdMVAC) [5].



- La chimiothérapie néoadjuvante ne semble pas affecter le résultat de la morbidité chirurgicale. Dans un essai randomisé, la même répartition des complications postopératoires de grade 3-4 a été observée dans les deux groupes de traitement [6]. Dans les essais nordiques combinés (n = 620), la CNA n'a pas eu d'effet négatif majeur sur le pourcentage de cystectomies réalisables. La fréquence des cystectomies était de 86% dans le groupe expérimental et de 87% dans le groupe témoin, 71% des patients ayant reçu les trois cycles de chimiothérapie [7].
- La chimiothérapie néoadjuvante ne doit être utilisée que chez les patients éligibles pour une chimiothérapie combinée au cisplatine ; les autres combinaisons (ou monothérapies) sont inférieures dans le TV métastatique et n'ont pas été entièrement testées dans un contexte néoadjuvant [8, 9].

o Synthèse des données disponibles

Plusieurs ECR de phase III se sont penchés sur le bénéfice potentiel de l'administration de NAC en termes de survie [10]. Les patients devaient être aptes à recevoir du cisplatine.

Seule la chimiothérapie combinée au cisplatine et à au moins un agent chimiothérapeutique supplémentaire a permis d'obtenir un bénéfice thérapeutique significatif [11] ; Les schémas testés étaient les suivants : méthotrexate, vinblastine, adriamycine (épirubicine) plus cisplatine (MVA(E)C), cisplatine, méthotrexate plus vinblastine (CMV), cisplatine plus méthotrexate (CM), cisplatine plus adriamycine et cisplatine plus 5-fluorouracile (5-FU) [12].

L'analyse actualisée d'un vaste ECR de phase III [8] avec un suivi médian de huit ans a fourni des résultats suivant :

- Réduction de 16% du risque de mortalité
- Amélioration de la survie à 10 ans de 30% à 36% avec le cmvéo adjuvant ;
- Bénéfice en ce qui concerne les métastases à distance;
- L'ajout du cmv néoadjuvant n'a apporté aucun bénéfice pour le contrôle locorégional et la dfs locorégionale, indépendamment du traitement définitif.

Des régimes chimiothérapeutiques plus modernes tels que le GC ont montré des taux de pT0/pT1 similaires à ceux du méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine dans des séries rétrospectives et des analyses de données groupées [13]. Le ddMVAC modifié a été testé dans deux petites études de phase II à un seul bras, démontrant des taux élevés de rémission complète pathologique [14]. De plus, une vaste analyse transversale a montré des taux plus élevés de réduction du stade de la maladie et de réponse complète pathologique pour le ddMVAC [15].

Les résultats récemment publiés de l'ECR GETUG/AFU V05 VESPER sur la chimiothérapie périopératoire avec 6 cycles de ddMVAC contre 4 cycles de GC chez 493 patients (437 néoadjuvants et 56 adjuvants) ont montré des taux de réponse pathologique (ypT0N0) similaires chez les patients traités par ddMVAC 42% et GC 36% (p = 0,2). Le taux < ypT2N0 était de 63% et 50% chez les patients traités par ddMVAC et GC, respectivement. La survie sans progression était significativement

améliorée chez les CNA recevant le ddMVAC par rapport au GC (HR = 0,70, 95% CI : 0,51-0,96 ; p = 0,025), cependant, le critère de survie sans progression n'était pas significatif dans l'ensemble de la population de chimiothérapie périopératoire (HR : 0,77, IC à 95% : 0,57-1,02 ; p = 0,077). Le MVAC à dose dense a été associé à une asthénie et à des effets secondaires gastro-intestinaux plus sévères que le GC [5].

Comme alternative à la dose standard de CNA à base de cisplatine avec 70 mg/m² le jour 1, des schémas de modification à dose fractionnée sont souvent utilisés avec 35 mg/m² les jours 1+8 ou les jours 1+2. Dans une analyse rétrospective, le schéma standard a été comparé à un schéma à dose fractionnée en termes de réponse pathologique complète et partielle. Un nombre plus faible de réponses complètes et partielles a été observé dans le groupe à dose fractionnée, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs [16]. Il semble y avoir des différences dans les résultats des patients traités par CNA pour un TVIM primaire ou secondaire. Cependant, en l'absence de données prospectives, les patients atteints de TVIM secondaire devraient être traités de la même manière que ceux présentant un TVIM primaire [17].

Il n'est pas clair si les patients présentant une histologie non-UC bénéficieront également de la CNA. Une analyse rétrospective a démontré que les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avaient une meilleure SG et des taux plus faibles de maladie non confinée dans un organe lorsqu'ils recevaient de la CNA. Dans le cas d'une différenciation micropapillaire, d'une différenciation sarcomatoïde et d'un adénocarcinome, des taux plus faibles de maladie non confinée à un organe ont été constatés, mais sans impact statistiquement significatif sur la SG. Les patients atteints de carcinome épidermoïde n'ont pas bénéficié de la CNA [18].

3. Le rôle de l'imagerie et des biomarqueurs prédictifs

Jusqu'à présent, la TEP/TDM, l'IRM ne peuvent pas évaluer avec précision la réponse au traitement [19]. Pour identifier la progression pendant la CNA, l'imagerie est utilisée dans de nombreux centres, malgré le manque de preuves à l'appui.

Chez les patients qui répondent à la CNA, en particulier ceux qui présentent une réponse complète (pT0 NO), le traitement a un impact positif majeur sur la SG [20]. Il est donc nécessaire de disposer de marqueurs prédictifs fiables pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie. Le profilage moléculaire des tumeurs pourrait guider l'utilisation de la CNA à l'avenir, mais il n'est pas encore applicable en pratique courante [21].



Conclusions et recommandations pour la chimiothérapie néo-adjuvante CNA

Conclusions	N.P
La chimiothérapie néoadjuvante contenant du cisplatine améliore la SG (5-8% à cinq ans).	1a
Le traitement néoadjuvant peut avoir un impact majeur sur la SG chez les patients qui atteignent ypT0 ou < ypT2.	2a
Actuellement, l'immunothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle en monothérapie, ou en différentes combinaisons, est testée dans des essais de phase II et III. Les premiers résultats sont	-
Il n'existe pas encore d'outils permettant de sélectionner les patients qui ont une probabilité plus élevée de bénéficier de la CNA. À l'avenir, les marqueurs génétiques dans le cadre d'une médecine personnalisée pourraient faciliter la sélection des patients pour la CNA et différencier les répondeurs des non-répondeurs.	-

Recommandations	G.R
S'ils sont éligibles pour une chimiothérapie à base de cisplatine, proposer une chimiothérapie néoadjuvante combinée à base de cisplatine aux patients atteints d'un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire (T2-T4a, cNO M0).	
Ne pas proposer la CNA aux patients qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie combinée à base de cisplatine.	
Ne proposer l'immunothérapie néoadjuvante qu'aux patients dans le cadre d'un essai clinique.	

Radiothérapie pré- et post-opératoire et TVIM

5. Radiothérapie postopératoire

Etant donné les taux élevés d'échec loco-régional après CR chez les patients atteints d'un cancer de la vessie localement avancé (pT3-4), estimés à ~30%, ainsi que le risque élevé d'échec à distance et la faible survie de ces patients, il existe un intérêt pour les thérapies adjuvantes qui traitent à la fois le risque de maladie locale et à distance. Les données sur la RT adjuvante après CR sont limitées et d'autres études prospectives sont nécessaires.

Une revue systématique de 2019 évaluant l'efficacité de la radiothérapie adjuvante pour le TV ou TVES n'a pas trouvé de bénéfice clair de la radiothérapie adjuvante après une chirurgie radicale (par exemple, une cystectomie), bien que la combinaison de la radiothérapie adjuvante avec la chimiothérapie puisse être bénéfique dans la maladie localement avancée [22].

Bien qu'il n'y ait pas de données concluantes démontrant une amélioration de la SG, il est raisonnable d'envisager une irradiation adjuvante chez les patients atteints de TV urothélial pT3/pT4 pNO-2 après une CR, bien que cette approche n'ait été évaluée que dans un nombre limité d'études. Les champs d'irradiation doivent englober les zones à risque d'abriter une maladie microscopique résiduelle sur la base des résultats pathologiques de la chirurgie et peuvent inclure le lit de cystectomie et les GG pelviens. Des doses de l'ordre de 45 à 50,4 Gy peuvent être envisagées. Pour les patients qui n'ont pas eu de CNA antérieure, il peut être raisonnable de prendre en sandwich la radiothérapie adjuvante entre les cycles de chimiothérapie adjuvante.

La sécurité et l'efficacité d'une chimiothérapie radiosensibilisante concomitante dans le cadre d'un traitement adjuvant doivent être étudiées plus avant.

6. Radiothérapie préopératoire

A ce jour, six ECR ont été publiés sur la RT préopératoire, bien que tous datent de plusieurs décennies.

Une méta-analyse de cinq ECR a montré une différence de survie à 5 ans (OR : 0,71, 95% CI : 0,48-1,06) en faveur de la RT préopératoire [23]. Cependant, la méta-analyse était potentiellement biaisée par les données de l'essai le plus important dans lequel les patients n'ont pas reçu le traitement prévu. Lorsque le plus grand essai a été exclu de l'analyse, l'OR est devenu 0,94 (IC 95% : 0,57-1,55), ce qui n'était pas significatif.

En général, ces données anciennes sont limitées dans leur capacité à fournir une base de preuves solide pour les recommandations des directives modernes.

Conclusions et recommandations pour radiothérapie pré- et post-opératoire et TVIM

Conclusions	N.P
Aucune donnée contemporaine n'existe pour étayer le fait que la RT préopératoire pour les TVIM opérable augmente la survie.	2a
La RT préopératoire pour le TVIM opérable, utilisant une dose de 45-50 Gy en fractions de 1,8-2 Gy, entraîne une réduction du stade de la maladie après 4 à 6 semaines.	2
Des preuves limitées de haute qualité soutiennent l'utilisation de la RT préopératoire pour diminuer la récurrence locale du TVIM après CR.	3
L'ajout d'une RT adjuvante à la chimiothérapie est associé à une amélioration de la survie locale sans rechute après une cystectomie pour un cancer de la vessie localement avancé (pT3b-4, ou	2a

Recommandations	G.R
Ne pas proposer de radiothérapie (RT) préopératoire pour les TVIM, car elle n'entraînera qu'une réduction du stade de la maladie, mais n'améliorera pas la survie	
Ne pas proposer de RT préopératoire lorsqu'une cystectomie radicale (CR) avec dérivation urinaire est prévue.	
Envisager de proposer une radiothérapie adjuvante en plus de la chimiothérapie après une CR, en fonction du risque pathologique (pT3b-4 ou ganglions positifs ou marges positives).	

Chirurgie radicale et dérivation urinaire

7. Ablation de la vessie atteinte de la tumeur

a) Introduction

La cystectomie radicale est le traitement standard du TVIM localisé dans la plupart des pays occidentaux [24]. Une reconnaissance accrue du rôle central du patient en tant que consommateur de soins de santé et une plus grande attention portée à la qualité de vie des patients ont contribué à une tendance croissante à utiliser



des modalités de traitement préservant la vessie, telles que la radio et/ou la chimiothérapie. Le performance status et l'espérance de vie influencent le choix de la prise en charge initiale ainsi que le type de diversion urinaire, la CR étant réservée aux patients ayant une plus longue espérance de vie sans maladie concomitante et un meilleur PS. La fragilité, l'état nutritionnel et la diminution de la fonction rénale sont des facteurs de risque liés à une augmentation d'événements indésirables postopératoires (EI) [25-27].

b) 7.3.1.2. Cystérectomie radicale : calendrier

Une méta-analyse de 2020 comprenant 19 études a conclu qu'un retard de > 3 mois a un effet négatif sur la SG (HR : 1.34, 95% CI : 1.18-1.53). Les auteurs ont souligné le manque de standardisation de la définition des délais dans les études incluses, ce qui a empêché de définir un délai précis, bien que la plupart des études aient utilisé un délai de < 3 mois [28]. La conclusion générale est que les patients atteints de TV et devant subir une CR doivent être traités sans délai afin de maximiser leur survie.

2. Cystectomie radicale : indications

Traditionnellement, la CR est recommandée chez les patients présentant une maladie T2-T4a, NO-Nx, MO [24]. D'autres indications comprennent les TVNIM réfractaires au BCG, les TVNIM récidivants et les TVNIM ne répondant pas au BCG, ainsi que les maladies papillaires étendues qui ne peuvent être contrôlées uniquement par la RTUV et la chimiothérapie intravésicale.

La cystectomie de sauvetage est indiquée en cas de non-réponse au traitement conservateur, de récurrence après un traitement épargnant la vessie et de non-CU. Elle est également utilisée comme intervention purement palliative, notamment en cas de formation de fistule, de douleur et d'hématurie visible récurrente.

3. Cystérectomie radicale : technique et étendue

Différentes approches ont été décrites pour améliorer la fonction mictionnelle et sexuelle chez les patients subissant une CR pour TV. Il n'existe pas de consensus concernant l'approche qui préserve le mieux la fonction. Des inquiétudes subsistent quant à l'impact des «techniques d'épargne» sur les résultats oncologiques.

a) La cystectomie radicale chez l'homme

Chez les hommes, la CR standard comprend l'ablation de la vessie, de la prostate, des vésicules séminales, des uretères distaux et des GG régionaux.

o Cancer de la prostate concomitant

Un cancer de la prostate est découvert chez 21 à 50% des patients masculins subissant une CR pour TV [29]. L'adénocarcinome prostatique cliniquement significatif découvert de manière fortuite n'a pas modifié la survie [30]. Le rapport pathologique des spécimens doit suivre les recommandations présentées sur le cancer de la prostate.

o Techniques de préservation de la sexualité Quatre types principaux ont été décrits :

1. Cystectomie d'épargne de la prostate : une partie ou la totalité de la prostate est préservée, y compris les vésicules séminales, les canaux déférents et les faisceaux neurovasculaires.
2. Cystectomie épargnant la capsule : la capsule ou la partie périphérique de la prostate est préservée et l'adénome (y compris l'urètre prostatique) est enlevé par TURP ou en bloc avec la vessie. Les vésicules séminales, les canaux déférents et les faisceaux neurovasculaires sont également préservés.
3. cystectomie d'épargne séminale : les vésicules séminales, les canaux déférents et les faisceaux neurovasculaires sont préservés.
4. **Cystectomie épargnant les nerfs : les faisceaux neurovasculaires sont les seuls tissus laissés en place.**

Les données probantes suggèrent que ces procédures peuvent donner de meilleurs résultats sexuels que la RC standard sans compromettre les résultats oncologiques. Cependant, la qualité globale des preuves était modérée et, par conséquent, si une technique préservant la sexualité est proposée, les patients doivent être soigneusement sélectionnés, conseillés et suivis de près [31-33].

Conclusions et recommandations pour les techniques de préservation de la sexualité chez les hommes

Conclusions	N.P
Aucune des techniques de préservation de la fonction sexuelle (prostate/capsule/semine/nerveuse) ne s'est avérée supérieure, et aucune technique particulière ne peut être recommandée.	3

Recommandations	G.R
Ne pas proposer aux hommes une cystectomie radicale préservant la sexualité comme traitement standard TVIM	
Sélectionner les patients en fonction de : - Une maladie limitée à un organe ; - L'absence de tumeur au niveau de la prostate, de l'urètre prostatique ou du col de la vessie.	

b) La cystectomie radicale chez la femme

Chez les femmes, la CR standard comprend l'ablation de la vessie, de l'urètre entier et du vagin adjacent, de l'utérus, des uretères distaux et des GG régionaux [34]. Les troubles du plancher pelvien, les dysfonctionnements sexuels et mictionnels chez les patientes sont fréquents après une CR [35]. Dans le cadre de l'évaluation préopératoire, il convient de recueillir les antécédents gynécologiques et de sensibiliser les patientes aux conséquences négatives potentielles de la CR sur la fonction sexuelle et/ou le prolapsus vaginal. Le plus important est de noter les antécédents de dépistage du cancer du col de l'utérus, les saignements vaginaux anormaux et les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire, ainsi que



d'exclure un éventuel prolapsus des organes pelviens. Le dépistage de la fonction sexuelle et urinaire et du prolapsus après l'opération est tout aussi important. De meilleures modalités d'imagerie, une meilleure connaissance de la fonction des structures pelviennes et l'amélioration des techniques chirurgicales ont permis de mettre au point des méthodes moins destructrices pour traiter la TV à haut risque.

Basée uniquement sur des données rétrospectives de faible qualité, une revue systématique évaluant les avantages et les inconvénients de la CR préservant la fonction sexuelle et de la néovessie orthotopique chez les patientes a conclu que chez des patientes bien sélectionnées, épargner les organes reproducteurs féminins pendant la RCR semble être oncologiquement sûr et fournir de meilleurs résultats fonctionnels [36].

La CR préservant les organes pelviens pourrait également être envisagée chez les patients âgés et fragiles ayant subi des dérivations abdominales. En réduisant l'étendue de l'excision, elle pourrait être bénéfique du point de vue de la réduction du temps opératoire, de la diminution des pertes sanguines et de la récupération intestinale plus rapide [37].

Conclusions et recommandations pour les techniques de préservation de la sexualité chez les femmes

Conclusions	N.P
Les données concernant la CR préservant les organes pelviens chez les patientes restent immatures.	3

Recommandations	G.R
Ne pas proposer aux hommes une cystectomie radicale préservant la sexualité comme traitement standard TVIM	
Sélectionner les patients en fonction de : <ul style="list-style-type: none"> - L'absence de tumeur dans la zone à préserver pour éviter les marges positives; - L'absence de carcinome urothélial pt4. 	

4. Lymphadénectomie : rôle et étendue

Les controverses concernant l'évaluation de la signification clinique de la lymphadénectomie (LND) sont liées à deux aspects principaux de la dissection ganglionnaire : procédure thérapeutique et/ou instrument de stadification.

Deux importantes études autopsiques ont été réalisées jusqu'à présent pour la CR. La première étude a montré que chez 215 patients atteints de TVIM et de dissémination ganglionnaire, la fréquence des métastases était de 92% dans les GG régionaux (périvésicaux ou pelviens), 72% dans les GG rétropéritonéaux et 35% dans les GG abdominaux. Il y avait également une corrélation significative entre les métastases ganglionnaires et les métastases à distance concomitantes ($p < 0,0001$). [38].

La deuxième étude autopsique s'est concentrée sur le rendement ganglionnaire lorsque la résection pelvienne super étendue était effectuée. Des différences inter-individuelles substantielles ont été trouvées avec des comptes allant de 10 à 53

ganglions [39]. Ces résultats démontrent l'utilité limitée du nombre de ganglions comme substitut de l'étendue de la dissection.

Il a été démontré que les GG régionaux sont constitués de tous les GG pelviens situés en dessous de la bifurcation de l'aorte

[40]. Les études de cartographie ont également montré qu'il est rare de sauter des lésions situées au-dessus de la bifurcation de l'aorte sans métastases des GG situés plus loin [41]. L'étendue optimale de la LND n'a pas été établie à ce jour. La LND standard chez les patients atteints de TV implique l'ablation du tissu ganglionnaire crânialement jusqu'à la bifurcation iliaque commune, l'uretère étant la limite médiale, et incluant les ganglions iliaques internes, présacrés, de la fosse obturatrice et iliaques externes [42]. Le LND étendu comprend tous les GG dans la région de la bifurcation aortique, et les vaisseaux présacrés et iliaques communs médians aux uretères croisés. Les limites latérales sont les nerfs génitofémoraux, caudalement la veine iliaque circonflexe, le ligament lacunaire et le GG de Cloquet, ainsi que la zone décrite pour le LND standard [43]. Un LND super étendu s'étend crânialement jusqu'au niveau de l'artère mésentérique inférieure [44].

Afin d'évaluer si et comment l'issue du cancer est influencée par l'étendue de la LND chez les patients présentant un TVIM NOMO, une revue systématique de la littérature a été entreprise [45]. Aucune différence de résultat n'a été rapportée entre la LND étendue et super-étendue dans les deux études à haut volume identifiées [46]. L'essai LEA, un ECR prospectif de phase III, incluant 401 patients avec un suivi médian de 43 mois, a été rapporté [47]. La LND étendue n'a pas montré d'avantage significatif (l'essai était conçu pour montrer une amélioration absolue de 15% de la SFR à 5 ans par la TNL étendue) par rapport à la LND limitée en termes de SSR, de SSC et de SG. Les résultats d'un autre grand ECR sur l'impact thérapeutique de l'étendue de la LND sont attendus prochainement.

Il a été suggéré que la PFS ainsi que la SG pourraient être corrélées au nombre de GG enlevés pendant la chirurgie. Bien qu'il n'y ait pas de données provenant d'ECR sur le nombre minimum de GG à enlever, les taux de survie augmentent avec le nombre de GG disséqués [48]. Dans des études rétrospectives, l'ablation d'au moins dix GG a été jugée suffisante pour évaluer le statut des GG et bénéfique pour la survie globale [49]. La soumission de paquets ganglionnaires séparés au lieu d'une résection en bloc a montré une augmentation significative du rendement total des GG, mais n'a pas entraîné une augmentation du nombre de GG positifs, faisant de la densité des GG un pronostic inexact [50]. En conclusion, le LND étendu pourrait avoir un avantage thérapeutique par rapport au LND moins étendu, mais en raison du biais des études, aucune conclusion ferme ne peut être tirée [51].

Figure : Limites anatomiques du curage ganglionnaire des tumeurs de vessie.

Limité, standard, étendus et super étendus.

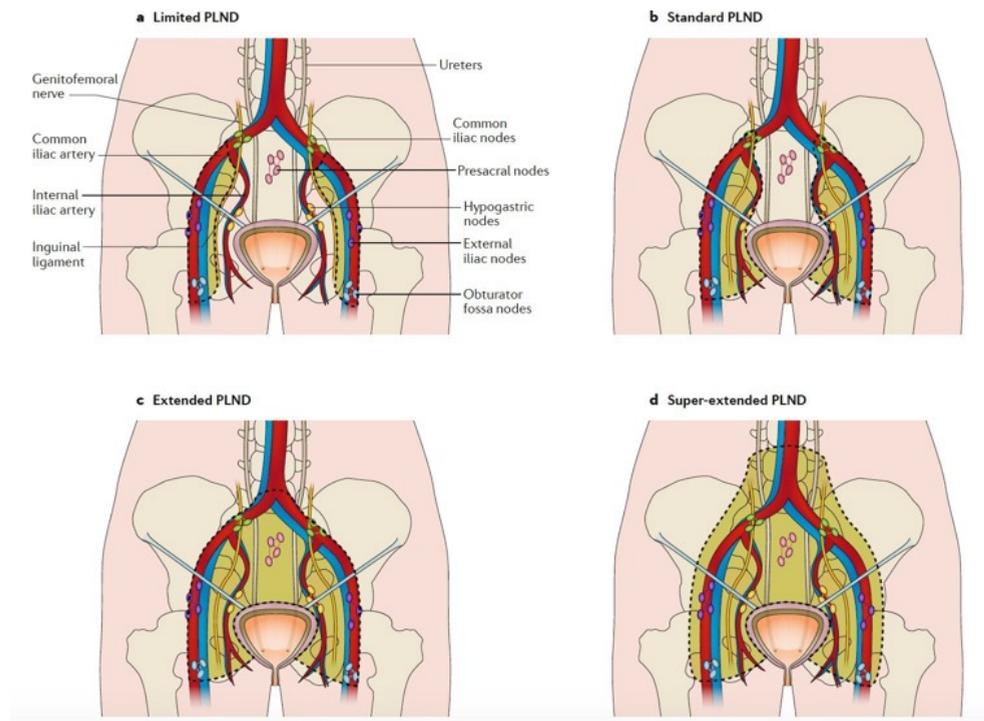
a | La dissection limitée des ganglions lymphatiques pelviens comprend généralement une dissection limitée à la fosse obturatrice bilatérale.

b | La curage standard comprend une dissection nodale entre la bifurcation de



l'artère iliaque commune au niveau proximal, le ligament inguinal en distal, le nerf génito-fémoral latéralement et la paroi vésicale médialement et comprend généralement les ganglions iliaques communs, iliaques externes, obturateurs et hypogastriques.

- c |** Le curage étendu désigne généralement le retrait des ganglions situés entre la bifurcation aortique et les vaisseaux iliaques communs proximaux, le nerf génito-fémoral latéralement, la veine iliaque circumflexe distale et les vaisseaux iliaques internes postérieurement.
- d |** Le curage super-étendu désigne une dissection qui se poursuit à proximité de la racine de l'artère mésentérique inférieure.



5. Cystectomie open vs laparoscopique vs assistée par robot

Un certain nombre de revues systématiques récentes comparant la CR ouverte (CRO) et la CR assistée par robot (CRAR) aboutissent à des conclusions similaires ; la CRAR a une durée d'hospitalisation plus courte d'environ un jour et moins de pertes de sang, mais une durée opératoire plus longue. Les taux de complications semblent similaires pour les deux approches, mais toutes les revues publiées souffrent de données de faible qualité.

Le plus grand ECR à ce jour, l'essai RAZOR, confirme tous les résultats ci-dessus, montrant que le RARC est non inférieur à l'ORC en termes de SSP à 2 ans (72,3% contre 71,6%), d'EI (67% contre 69%) et de qualité de vie [52]. Une analyse systématique de cinq ECR, dont l'essai RAZOR, confirme tous les résultats ci-dessus, montrant que le CRAR n'est pas inférieur à la CRO en ce qui concerne le

délai de récurrence, les taux de complications majeures, la qualité de vie et les taux de marge chirurgicale positive (toutes les preuves de faible degré de certitude) [53].

Pour la CRL, une revue incluant seize études a abouti à des conclusions similaires à celles décrites pour la CRAR [54]. Par rapport à la CRO, la CRL a un temps opératoire significativement plus long, moins de complications globales, moins de transfusions sanguines et d'utilisation d'analgésiques, moins de pertes de sang et une durée de séjour plus courte. Cependant, l'examen a été limité par les limites inhérentes des études incluses. Bien que cette revue ait également montré de meilleurs résultats oncologiques, ceux-ci semblaient comparables aux séries CRO dans une grande étude multicentrique CRL[55]. L'étude CORAL était un petit ECR monocentrique comparant la CR ouverte (n = 20) à la CRAR robotique (n = 20) et à la CR laparoscopique (n = 19) [56]. Le taux de complications à 30 jours était significativement plus élevé dans le groupe ouvert (70%) que dans le groupe laparoscopique (26%). Il n'y avait pas de différence entre les taux de complication de Clavien à 90 jours dans les trois bras de l'étude. Les limites de cette étude incluent la petite taille de l'échantillon, trois chirurgiens différents bien qu'expérimentés, et le croisement entre les bras.

Conclusions et recommandations pour la cystectomie laparoscopique/assistée par robot

Conclusions	N.P
La CR assistée par robot a une durée d'opération plus longue (1 à 1,5 heure) et des coûts plus importants, mais une durée d'hospitalisation plus courte (1 à 1,5 jour) et moins de pertes de sang par rapport à la CRO	1
La cystectomie robotisée et la cystectomie ouverte entraînent des taux similaires de complications (majeures).	2
La plupart des critères d'évaluation y compris le critère oncologique à moyen terme et la qualité de vie, ne sont pas différents entre le CRAR et la CRO.	2
L'expérience des chirurgiens et le volume institutionnel sont considérés comme le facteur clé pour les résultats de la CRAR et de la CRO, et non la technique.	2

Recommandations	G.R
Informez le patient des avantages et des inconvénients de la cystectomie radicale ouverte (CRO) et de la cystectomie radicale assistée par robot (CRAR) pour lui permettre de choisir la procédure appropriée.	
Choisir des centres expérimentés, et non des techniques spécifiques, tant pour la CRAR que pour la CRO.	

6. Dérivation urinaire après cystectomie radicale

D'un point de vue anatomique, trois alternatives sont actuellement utilisées après une cystectomie :

- La dérivation abdominale, telle qu'une urétéro-cutanéostomie, un conduit iléal ou colique, et diverses formes de poche continente;
- Dérivation urétrale, qui comprend diverses formes de pochegastro intestinales fixées à l'urètre comme dérivation urinaire orthotopique continentale (néo-vessie, substitution vésicale orthotopique) ;



- Les dérivations rectosigmoïdiennes, telles que l'urétéro-(iléo-)rectostomie (rarement utilisée).

Différents types de segments du tractus intestinal ont été utilisés pour reconstruire l'appareil urinaire, notamment l'estomac, l'iléon, le côlon et l'appendice [57].

Plusieurs études ont comparé certains aspects de la QoL tels que la fonction sexuelle, la continence urinaire et l'image corporelle dans des cohortes de patients ayant subi différents types de dérivation urinaire [58]. Cependant, d'autres recherches évaluant l'impact du stade tumoral préopératoire, du statut fonctionnel et socio-économique, et de l'intervalle de temps avant la chirurgie primaire sont nécessaires.

a) Sélection des patients et préparation de la chirurgie

En consultation avec le patient, une néovessie orthotopique et un conduit iléal doivent être envisagés dans le cas où la chirurgie reconstructive expose le patient à un risque excessif (déterminé par la comorbidité et l'âge).

S'assurer que les patients prennent une décision bien informée sur le type de dérivation urinaire est associé à moins de regret de décision après l'opération, indépendamment de la méthode choisie [59].

Le diagnostic d'une tumeur urétrale invasive avant une cystectomie conduit à une urétrectomie qui pourrait être une contre-indication à une reconstruction de la néovessie. Si cela est indiqué ; chez les hommes, en cas de CIS et d'extension de la tumeur dans l'urètre prostatique, une recoupe urétrale doit être réalisée sur la pièce de cystoprostatectomie juste sous le veru montanum et sur les limites inférieures du col de la vessie ; chez les femmes, une recoupe urétrale doit être prise juste sous le col de la vessie.

En présence de GG positifs, une néovessie orthotopique peut néanmoins être envisagée en cas d'atteinte N1 mais pas en cas de tumeur N2 ou N3 [60].

Les résultats oncologiques après substitution d'une néovessie orthotopique ou dérivation par conduit sont similaires en termes de récurrence de métastases locales ou à distance, mais les tumeurs urétrales secondaires semblent moins fréquentes chez les patients ayant une néovessie par rapport à ceux ayant des conduits ou des dérivations cutanées [61].

Pour la cystectomie, des préparations générales sont nécessaires comme pour toute autre chirurgie pelvienne et abdominale majeure. Si la dérivation urinaire est construite à partir de segments digestifs Malgré l'interruption et la réanastomose nécessaires de l'intestin, une préparation intestinale formelle peut ne pas être nécessaire [62]. Le temps de récupération intestinale peut être réduit par une mobilisation et une alimentation précoces, une stimulation digestive avec du métoclopramide et du chewing-gum [63]. Il a été démontré que les patients traités selon le protocole «Fast tract»/ERAS (Early Recovery After Surgery) obtiennent de meilleurs résultats sur les scores de fonctionnement émotionnel et physique et souffrent moins de troubles de la cicatrisation, de fièvre et de thrombose [64].

L'une des pierres angulaires du protocole ERAS est la prise en charge de la douleur postopératoire, qui implique une réduction significative de l'utilisation des opioïdes ; les opioïdes sont principalement proposés comme analgésiques de rupture. Les patients sous ERAS ressentent plus de douleur que les patients sous protocole traditionnel (échelle visuelle analogique 3,1 contre 1,1, $p < 0,001$), mais l'iléus postopératoire a diminué de 22% à 7,3% ($p = 0,003$) [65].

La prophylaxie de la thromboembolie veineuse (TEV) peut être mise en œuvre dans le cadre d'un protocole ERAS. Une étude monocentrique non randomisée a montré un taux d'incidence de TEV à 30 jours significativement plus faible chez les patients traités pendant 28 jours par énoxaparine que chez les patients sans prophylaxie [66].

Les patients qui bénéficient d'une dérivation urinaire continente doivent être motivés et être habiles manuellement dans la manipulation de leur dérivation. Les contre-indications aux formes plus complexes de dérivation urinaire sont les suivantes :

- Les maladies neurologiques et psychiatriques débilantes ;
- Une espérance de vie limitée
- Altération grave de la fonction hépatique et rénale ;
- Carcinome urothélial à marges chirurgicales positives.

Les contre-indications relatives spécifiques à une néovessie orthotopique sont une RT préopératoire à forte dose, une maladie complexe de la sténose urétrale et une incontinence grave liée au sphincter urétral [67].

b) Les différents types de dérivation urinaire

La cystectomie radicale et la diversion urinaire sont les deux étapes d'une même opération. Cependant, la littérature rapporte uniformément les complications de la CR tout en ignorant le fait que la plupart des complications sont liées à la diversion [68]. L'âge seul n'est pas un critère pour proposer une dérivation continente [69]. La comorbidité, la fonction cardiaque et pulmonaire et la fonction cognitive sont tous des facteurs importants qui doivent être pris en compte, ainsi que le soutien social et les préférences du patient.

L'âge > 80 ans est souvent considéré comme le seuil après lequel la reconstruction de la néovessie n'est pas recommandée. Cependant, il n'y a pas d'âge exact pour une contre-indication stricte. Dans la plupart des grandes séries provenant de centres expérimentés, le taux de substitution vésicale orthotopique après une cystectomie pour une tumeur de la vessie atteint 80% chez les hommes et 50% chez les femmes [70-71]. Néanmoins, aucune étude comparative randomisée (RCT) comparant la dérivation par conduit avec la néovessie ou la dérivation cutanée continente n'a été réalisée.

○ Urétéro-cutanéostomie

Il s'agit de la forme la plus simple des dérivations urinaires et elle est considérée comme une procédure sûre. Néanmoins, la sténose de la stomie et les infections



du haut appareil urinaire sont des complications plus fréquentes chez les patients ayant subi une simple urétérostomie cutanée par rapport à ceux où elle a été accompagnée d'un conduit trans-iléale de type Bricker [72]. La dérivation par urétérostomie cutanée bilatérale diminue la qualité de vie et doit être évitée. Elle sera réservée aux cystectomies palliatives ou lorsque l'état du patient ne permet pas un autre mode de dérivation.

o **Conduiviléal de type Bricker**

Le conduit iléal est un bon compromis entre l'urétérostomie cutanée et l'enterocystoplastie. Cependant il n'est pas dénué de complications : infections urinaires, pyélonéphrite, fuite et sténose urétérales voire même des lithiases urinaires à long terme [73, 74].

o **Urétéro-sigmoidostomie selon Coffey**

La plupart des indications pour cette procédure sont devenues obsolètes en raison de la forte incidence des infections urinaires et du risque à long terme de développer un cancer du côlon [75].

o **Enter ocystoplastie**

Les études contemporaines s'accordent sur la fiabilité et la sécurité à long terme de cette procédure. Dans plusieurs grands centres, elle est devenue la dérivation de choix pour la plupart des patients qui subissent une cystectomie. Néanmoins, en ce qui concerne les personnes de plus de 80 ans, même dans des centres spécialisés à volume élevé, on n'utilise que rarement l'enterocystoplastie [76].

L'iléon terminal est le segment le plus souvent utilisé pour la substitution de la vessie. Le réservoir est anastomosé à l'urètre et nécessite une poussée abdominale pour sa vidange. La morbidité de cette procédure avoisine les 22% [77]. Parmi les complications rapportées on retrouve l'incontinence, la sténose urétérale, des troubles métaboliques et la carence en vitamine B12.

7. Morbidité mortalité

La mortalité est de 1.2-3.2% à 30 jours and 2.3-8.0% à 90 jours. Le taux de ré-intervention précoce avoisine les 12%. En ce qui concerne la morbidité tardive (> 3 mois), elle peut atteindre 30% dans certaines séries (sténoses urétéro- intestinales, altération de la fonction rénale). [78].

Dans une grande série mono centrique, des complications précoces (moins de trois mois après la chirurgie) ont été observées chez 58% des patients. La morbidité tardive était généralement liée au type de dérivation urinaire. La morbidité précoce associée à la CR pour les TVNIM (à risque élevé de progression de la maladie) est similaire et non inférieure à celle associée aux TVIM. En général, une morbidité et une mortalité (péri-opératoire) plus faibles ont été observées par les chirurgiens et dans les hôpitaux ayant une charge de travail plus importante et donc plus d'expérience [79].

Tableau : Prise en charge de la morbidité de la néovessie (30-64%) [80].

Classification de Clavien Dindo		Morbidité	Gestion	
Grade I	Toute déviation de l'évolution postopératoire normale sans nécessité de traitement pharmacologique ou d'interventions chirurgicales, endoscopiques et radiologiques. Les schémas thérapeutiques autorisés sont les suivants : médicaments tels que les antiémétiques, les antipyrétiques, les analgésiques, les diurétiques et les électrolytes et la physiothérapie. Ce grade comprend également les infections de plaies ouvertes au décours du séjour.	Complications immédiates : Iléus postopératoire	Intubation nasogastrique (généralement retirée au jour 1) Chewing-gum Éviter l'excès de liquide et l'hypovolémie (provoquant une hypoperfusion splanchnique)	
		Nausées et vomissements postopératoires	Agent antiémétique (diminuer les opioïdes) Intubation nasogastrique	
		Infection urinaire	Antibiotiques, pas de retrait du cathéter urétéral Vérifier les 3 drainages (uretères et néoblindage)	
		Obstruction du cathéter urétéral	Injectez 5 cc de sérum physiologique dans le cathéter urétéral pour lever l'obstruction. Augmentez la perfusion de volume pour accroître la diurèse	
		Fuite d'urine intra-abdominale (fuite d'anastomose)	Surveillance des drainages et attente vigilante	
		Anémie bien tolérée	Traitement martial (donner un supplément de fer)	
		Complications tardives :		
		Lymphocèle non compressif	Attente vigilante	
		Bouchon de mucus	Toux Sonde à demeure pour lever l'obstruction	
		Incontinence	Analyse des urines (infection), échographie (résidu post-mictionnel) Kinésithérapie	



Grade II	Nécessitant un traitement pharmacologique avec des médicaments autres que ceux autorisés pour les complications de grade I. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale sont également incluses	Anémie mal tolérée ou si antécédents de cardiopathie myocardique	Transfusion		
		Embolie pulmonaire	Héparinothérapie		
		Pyélonéphrite	Antibiotiques et vérification du drainage rénal (néphrostomie si nécessaire)		
		Confusion ou trouble neurologique	Neuroleptiques et éviter les opioïdes		
		Nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou de radiologie interventionnelle	Cathéter urétéral accidentellement déplacé	Mise en place d'un guide pour replacer le cathéter urétéral	
			Sténose de l'anastomose (7%)	Drainage rénal (cathéter urétéral ou néphrostomie)	
			Reflux urétéral	Pas de traitement si asymptomatique	
			Lymphocèle compressif	Drainage transcutané ou marsupialisation per-opératoire	
		Grade III-a	Intervention hors anesthésie générale	Grade III-b	Intervention sous anesthésie générale
		Lâchage de l'anastomose iléale	Iléostomie, dès que possible		
Éviscération	Chirurgie en urgence				
Lymphocèle compressif	Chirurgie (marsupialisation)				
Grade IV	Complication mettant en jeu le pronostic vital (y compris les complications du système nerveux central : hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie sous-arachnoïdienne, mais à l'exclusion des accidents ischémiques transitoires) nécessitant une prise en charge en soins intensifs/unité de soins intensifs.	Nécrose rectale	Colostomie		
		Rupture de la néo vessie	Néphrostomie et cathéter à demeure/ chirurgie pour réparer la néo vessie		
		Septicémie sévère	Antibiotiques et vérification de tous les drainages urinaires et CT scan en urgence		

Grade IV-a	Dysfonctionnement d'un seul organe (y compris la dialyse)	Insuffisance rénale non obstructive	Traitement bicarbonate/étiologique
Grade IV-b	Défaillance de multi-viscérales	Pyélonéphrite obstructive et septicémie	Néphrostomie et antibiotiques
Grade V	Décès d'un patient		
Suffixe " d	Si le patient souffre d'une complication au moment de sa sortie, le suffixe «d» (pour «invalidité») est ajouté au grade de la complication. Cette étiquette indique la nécessité d'un suivi pour évaluer complètement la complication.		

8. Morbidité mortalité

La survie sans récurrence et la SG dans une grande étude monocentrique portant sur 1 054 patients étaient respectivement de 68% et 66% à cinq ans et de 60% et 43% à dix ans. Cependant, la survie sans récurrence à cinq ans chez les patients présentant des ganglions positifs et ayant subi une cystectomie était considérablement plus faible (34-43%) [81]. Dans une étude portant uniquement sur la chirurgie, la survie sans récurrence à 5 ans était de 76% chez les patients présentant des tumeurs pT1, 74% pour pT2, 52% pour pT3 et 36% pour pT4.

Une analyse de tendance basée sur 148 315 patients atteints de TV identifiés dans la base de données SEER entre 1973 et 2009 a montré une augmentation des taux de survie à 5 ans spécifiques au stade pour tous les stades, à l'exception de la maladie métastatique [82].

9. Impact du volume de l'hôpital et du chirurgien sur les résultats du traitement

Dans une revue systématique incluant 40 études rétrospectives et 560 000 patients, l'impact du volume de l'hôpital et/ou du chirurgien sur les résultats péri-opératoires de la RC a été évalué [83]. Un volume hospitalier plus élevé était associé à une mortalité plus faible à l'hôpital, à 30 jours et à 90 jours. De plus, les hôpitaux ayant un volume plus élevé étaient plus susceptibles d'avoir des marges chirurgicales positives plus faibles, un nombre plus élevé de LND et de néo vessie et des taux de complication plus faibles. Pour le volume de chirurgiens, moins de preuves étaient disponibles. Cette étude suggère d'effectuer au moins 10 CR par centre par an et de préférence plus de 20. Récemment, une analyse nationale du Registre néerlandais du cancer incluant près de 9 500 patients entre 2008 et 2018 a rapporté une diminution des taux de mortalité à 30 et 90 jours pour des volumes hospitaliers annuels de > 30 CR. De plus, cette étude n'a pas montré de véritable courbe de plateau pour la mortalité à 30 et 90 jours au-delà de 30 CR, soutenant le principe « plus, c'est mieux » [84, 85].

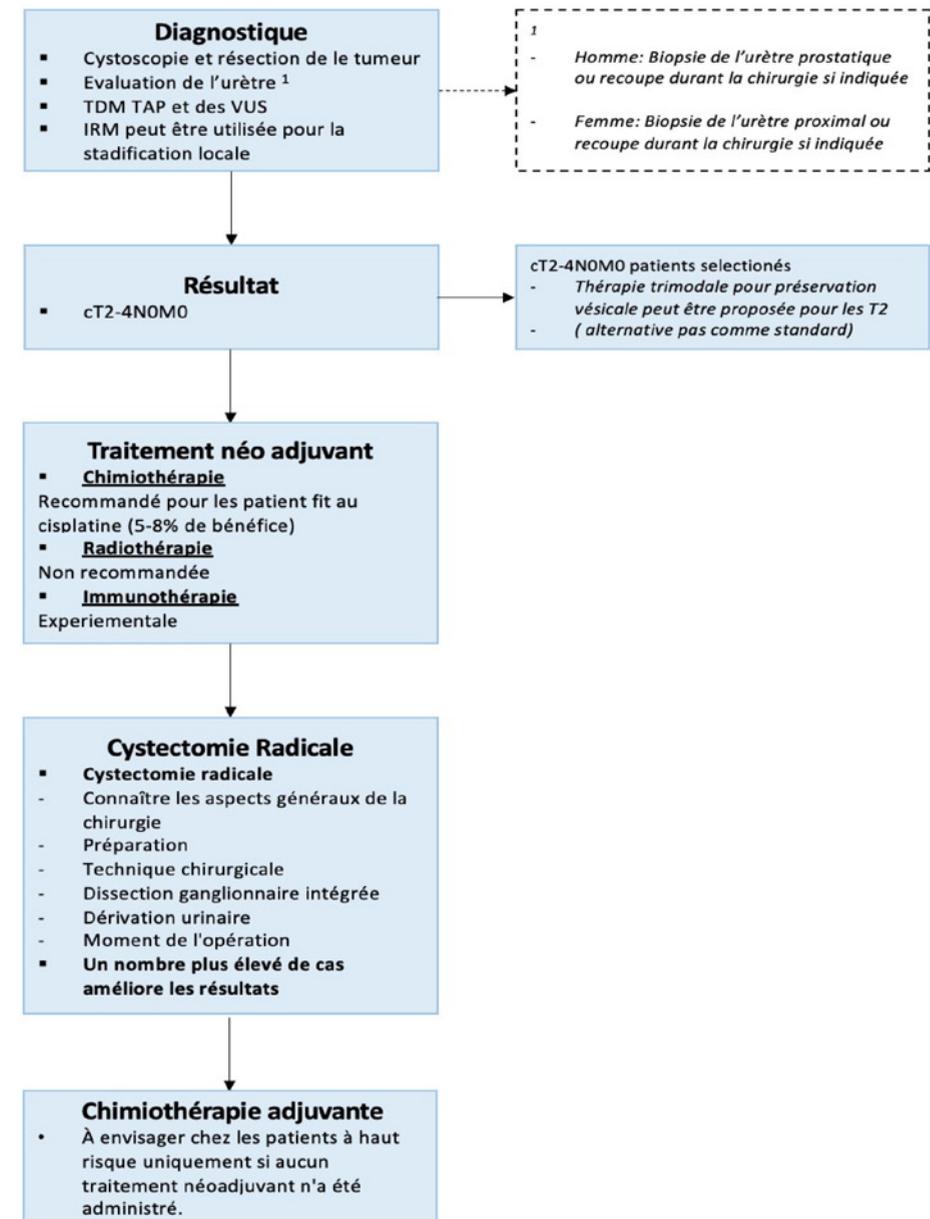


Conclusions et recommandations pour cystectomie radicale et dérivation urinaire

Conclusions	N.P
S'assurer que les patients sont bien informés des différentes options de dérivation urinaire avant de prendre une décision peut contribuer à prévenir ou à réduire le regret de la décision, indépendamment de la méthode de dérivation choisie.	3
Un volume plus élevé d'hôpitaux de CR est associé à des taux de 3 mortalité postopératoire plus faibles et à une meilleure qualité de	3
La cystectomie radicale comprend l'ablation des GG régionaux.	2
Il existe des données qui soutiennent que la LND étendue (par 3 rapport à la LND standard ou limitée) améliore la survie après la CR.	3
La cystectomie radicale chez les deux sexes ne doit pas inclure l'ablation de la totalité de l'urètre dans tous les cas, qui peut alors servir d'exutoire pour une substitution vésicale orthotopique. L'iléon terminal et le côlon sont les segments intestinaux de choix pour la dérivation urinaire.	3
Le type de dérivation urinaire n'affecte pas le résultat oncologique	3
L'utilisation d'une prophylaxie thromboembolique veineuse (TEV) prolongée diminue de manière significative l'incidence de la TEV après CR.	3
Chez les patients âgés de plus de 80 ans atteints de TVIM, la cystectomie est une option.	3
Le résultat chirurgical est influencé par la comorbidité, l'âge, le traitement antérieur pour un cancer de la vessie ou d'autres maladies pelviennes, le volume de la cystectomie par le chirurgien et l'hôpital, et le type de dérivation urinaire.	2
Les complications chirurgicales de la cystectomie et de la diversion urinaire doivent être signalées à l'aide d'un système de classement uniforme. Actuellement, le système de classification le mieux adapté à la cystectomie est la classification de Clavien.	2
Il n'existe pas de preuve concluante quant à l'étendue optimale de la LND.	2a

Recommandations	G.R
Ne pas retarder la cystectomie radicale (CR) de plus de 3 mois car cela augmente le risque de progression et de mortalité spécifique au cancer, à moins que le patient ne reçoive une chimiothérapie	
Effectuez au moins 10, et de préférence > 20, CR par hôpital/par an.	
Avant la CR, informer pleinement le patient des avantages et des risques potentiels de toutes les alternatives possibles. La décision finale doit être basée sur une discussion équilibrée entre le patient et le chirurgien.	
Ne pas proposer de dérivation par substitution vésicale orthotopique aux patients qui ont une tumeur dans l'urètre ou au niveau de la dissection urétrale.	
La préparation préopératoire des intestins n'est pas obligatoire. Les mesures «fast track» peuvent réduire le temps de récupération intestinale.	
Proposer une prophylaxie pharmacologique, telle que l'héparine de bas poids moléculaire aux patients en RC, en commençant le premier jour post-chirurgical, pour une période de 4 semaines.	
Proposer la CR aux patients présentant une maladie T2-T4a, NOMO ou une TVNIM à haut risque.	
Effectuer un curage ganglionnaire comme partie intégrante de la CR.	
Ne pas préserver l'urètre si les marges sont positives.	

Schéma de prise en charge du cancer urothélial de la vessie T2-T4a NOMO



Traitements de préservation de la vessie pour les maladies localisées

2. Résection transurétrale de la tumeur vésicale

La résection transurétrale de la tumeur vésicale seule chez les patients atteints de TVIM n'est une option thérapeutique possible que si l'attente tumorale est limitée à la couche musculaire superficielle et si les biopsies de re-stadification sont



négatives. En général, environ 50% des patients devront quand même subir une CR pour un TVIM récidivante, avec un taux de mortalité spécifique à la maladie allant jusqu'à 47% dans ce groupe. L'absence de maladie au moment de la seconde RTUV semble être un élément crucial dans la décision de ne pas effectuer de CR. Une étude prospective menée par Solsona et al, incluant 133 patients ayant subi une RTUV et des biopsies négatives de re-stadification avec un suivi de 15 ans. Trente pour cent des patients présentaient un TVNIM récidivante et ont suivi un traitement intravésical, et 30% (n = 40) ont progressé, dont 27 sont décédés de TV. Après cinq, dix et quinze ans, les résultats ont montré des taux de SSC de 81,9%, 79,5% et 76,7%, respectivement, et des taux de SSP avec une vessie intacte de 75,5%, 64,9% et 57,8%, respectivement [86].

En conclusion, la RTUV seule ne doit être envisagée comme option thérapeutique pour la TVIM, lorsque le patient n'est pas en état de subir une cystectomie ou qu'il refuse la chirurgie ouverte, ou encore dans le cadre d'une approche trimodale (TMT) de préservation vésicale.

Recommandations pour RTUV dans le cadre de préservation vésicale pour les maladies localisées

Recommandations	G.R
Ne pas proposer la résection transurétrale de la tumeur de la vessie seule comme option de traitement curatif, car la plupart des patients n'en tireront aucun bénéfice.	

3. Radiothérapie externe

Les techniques actuelles de RT avec adaptation aux tissus mous et guidage par l'image permettent une couverture supérieure de la vessie et une dose intégrale réduite pour les tissus environnants. La dose totale cible (à la vessie et/ou à la tumeur de la vessie) pour une EBRT curative dans la TV est de 64-66 Gy [87,88]. Une alternative raisonnable est l'EBRT modérément hypofractionnée à 55 Gy en 20 fractions qui a été suggérée comme étant non inférieure à 64 Gy en 32 fractions en termes de contrôle locorégional invasif, de SG et de toxicité tardive. Dans une étude de phase II, 55 patients (âge médian 86) atteints de TV, inaptes à une cystectomie ou même à une RT quotidienne, ont été traités avec des doses de 6 Gy toutes les 6 semaines [89]. Quarante-huit patients ont terminé l'EBRT avec une toxicité acceptable et 17% ont présenté une progression locale après deux ans, ce qui démontre un bon contrôle local avec ce schéma plus ultra-hypofractionné.

Le traitement électif des GG est facultatif et doit tenir compte des comorbidités du patient et des risques de toxicité pour les structures critiques adjacentes. Dans le cas d'une maladie ganglionnaire positive, il faut envisager de booster les ganglions macroscopiques à la dose la plus élevée possible qui ne dépasse pas les contraintes des tissus normaux, en fonction du scénario clinique.

L'utilisation des techniques standard modernes d'EBRT entraîne une morbidité tardive majeure de la vessie ou de l'intestin chez moins de 5% des patients [90]. La diarrhée aiguë est encore plus réduite avec la RT à modulation d'intensité [91]. Les facteurs pronostiques importants pour l'issue du traitement sont la réponse à

l'EBRT, la taille de la tumeur, l'hydronéphrose, la présence d'un CIS et l'exhaustivité de la RTUV initiale. D'autres facteurs pronostiques signalés sont l'âge et le stade [92].

Avec l'utilisation des techniques modernes d'EBRT, l'efficacité et la sécurité des résultats semblent s'être améliorées au fil du temps. Une analyse Cochrane de 2002 a démontré que la CR présente un avantage en termes de SG par rapport à la RT [93], bien que ce ne soit pas le cas dans une revue rétrospective de 2014 utilisant une analyse par score de propension [94]. Dans une étude de cohorte rétrospective de 2017 portant sur les données de la base de données nationale sur le cancer des États-Unis, des patients de plus de 80 ans ont été identifiés avec une TV cT2-4, NO-3, MO, qui ont été traités par EBRT curatif (60-70 Gy, n = 739) ou par chimioradiothérapie simultanée (n = 630) entre 2004 et 2013 [95]. La SG à 2 ans était de 42% pour l'EBRT contre 56% pour la chimioradiothérapie (p < 0,001). Pour l'EBRT, une dose de RT plus élevée et un stade bas étaient associés à une meilleure SG.

En conclusion, bien que les résultats de l'EBRT semblent s'améliorer avec le temps, l'EBRT seule ne semble pas être aussi efficace que la chirurgie ou le traitement par TMT. Les facteurs qui influencent les résultats doivent être pris en compte. Cependant, l'EBRT peut être un traitement alternatif chez les patients inaptes à une chirurgie radicale ou à une chimiothérapie concomitante, et il peut également être assez efficace pour aider à contrôler les saignements.

Conclusions et recommandations pour la radiothérapie externe EBRT

Conclusions	N.P
La radiothérapie externe seule ne doit être considérée comme une option thérapeutique que lorsque le patient n'est pas apte à subir une cystectomie.	3
La radiothérapie peut également être utilisée pour arrêter le saignement de la tumeur lorsque le contrôle local ne peut être obtenu par manipulation transurétrale en raison d'une croissance tumorale locale importante.	3

Recommandations	G.R
Ne pas proposer la radiothérapie seule comme traitement primaire du cancer de la vessie localisé.	

Déclarations de consensus EAU-ESMO sur la prise en charge du cancer de la vessie avancé et variant [96,97].

La radiothérapie seule (bloc unique) n'est pas le schéma radiothérapeutique à privilégier.
La radiothérapie pour la préservation de la vessie doit être effectuée avec l'IMRT et l'IGRT pour réduire les effets secondaires.
Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses au-delà des doses standards pour le site primaire en cas de préservation de la vessie, que ce soit par IMRT ou par curiethérapie.



3. Chimiothérapie

La chimiothérapie seule engendre rarement des rémissions complètes durables. En général, certaines séries font état d'un taux de réponse clinique complète allant jusqu'à 56%, ce qui doit être mis en balance avec une erreur de stadification de > 60% [469,470]. La réponse à la chimiothérapie est un facteur pronostique de l'issue du traitement et de la survie éventuelle, bien qu'elle puisse être faussée par la sélection des patients [98].

Plusieurs groupes ont rapporté l'effet de la chimiothérapie sur les tumeurs résécables (approche néoadjuvante), ainsi que sur les tumeurs primaires non résécables [99, 100]. La chimiothérapie néoadjuvante avec deux à trois cycles de MVAC ou CMV a conduit à une réduction du stade de la tumeur primaire dans diverses séries prospectives.

Une stratégie de conservation de la vessie par RTUV et chimiothérapie systémique à base de cisplatine a été rapportée il y a plusieurs années et pourrait conduire à une survie à long terme avec une vessie intacte dans une population de patients hautement sélectionnés.

Une vaste analyse rétrospective récente d'une cohorte de la National Cancer Database a porté sur 1 538 patients traités par RTUV et chimiothérapie multi-agent [101]. La survie globale à deux et cinq ans de tous les patients était de 49% et 32,9%, et de 52,6% et 36,2% respectivement pour les patients atteints de tumeur T2. Bien que ces données montrent que la survie à long terme avec une vessie intacte peut être obtenue dans un sous-groupe de patients, elles ne sont pas recommandées pour une utilisation systématique.

Conclusions et recommandations pour la chimiothérapie

Conclusions	N.P
Des réponses locales complètes et partielles ont été rapportées avec la chimiothérapie à base de cisplatine comme traitement primaire des tumeurs localement avancées chez des patients hautement sélectionnés.	2b

Recommandations	G.R
Ne pas proposer la chimiothérapie seule comme traitement primaire du cancer de la vessie localisé.	

4. Traitement trimodale de préservation vésicale

La thérapie trimodale combine la RTUV, la chimiothérapie et la RT. La raison d'être de l'association de la RTUV et de la RT est d'obtenir un contrôle tumoral local maximal dans la vessie et les ganglions adjacents. L'ajout d'une chimiothérapie radiosensibilisante ou d'autres radiosensibilisateurs vise à potentialiser la RT. Les micrométastases sont ciblées par une chimiothérapie combinée à base de platine. L'objectif du TMT est de préserver la vessie et la qualité de vie sans compromettre le résultat oncologique.

Il n'y a pas d'études randomisées réussies comparant les résultats de la TMT à ceux de la CR, mais il a été démontré que la TMT utilisant la chimioradiation était supérieure à la RT seule [102]. Les données d'une série rétrospective, avec certaines réserves méthodologiques, comparant la RT (n = 66) et la chimioradiation (n = 208) ont montré une meilleure réponse complète de la chimioradiation par rapport à la RT (OR : 2,32 ; 95% CI : 1,05-5,12 ; p = 0,037), avec une OS à 5 ans de 64% pour la chimioradiation contre 45% pour la RT (HR : 0,7 ; 95% CI : 0,50-0,99 ; p = 0,045).

Dans le cas du TMT, deux modèles distincts de soins émergent : le traitement destiné aux patients aptes à la cystectomie qui choisissent le TMT ou refusent la cystectomie, et le traitement destiné aux patients plus âgés et moins aptes. Pour la première catégorie, le TMT présente une préservation sélective de la vessie et dans ce cas, l'étape initiale est une RTUV où le plus de tumeur possible doit être réséquée. Dans ce cas, une sélection appropriée des patients (par exemple, tumeurs T2, pas de CIS) est essentielle [103]. Même dans le cas d'une résection initiale présumée complète, il a été suggéré qu'une seconde RTUV retrouvait de la tumeur chez plus de 50% des patients et améliorerait par la suite la SG à 5 ans en cas de TMT [104]. Pour les patients qui ne sont pas candidats à la cystectomie, des critères moins stricts peuvent être appliqués, mais un CIS étendu et une mauvaise fonction vésicale doivent être considérés comme des contre-indications relatives.

Pour l'irradiation, deux schémas sont le plus souvent utilisés : historiquement, au sein du RTOG, un format de traitement en deux temps avec cystoscopie à intervalles [105] et un traitement en une seule phase qui est maintenant plus couramment utilisé [106]. Un programme d'irradiation conventionnel comprend une EBRT de la vessie et des GG pelviens limités avec une dose initiale de 40-45 Gy, avec un renforcement de la vessie entière de 50-54 Gy et un renforcement supplémentaire de la tumeur pour une dose totale de 60-66 Gy. Si la tumeur n'est pas renforcée, il est également raisonnable de traiter la vessie entière à 59,4-66 Gy. Dans le cas d'une maladie ganglionnaire positive, il faut envisager de booster les ganglions macroscopiques individualisés à la dose la plus élevée possible qui ne dépasse pas le seuil de tolérance de la tumeur.

Par conséquent, le traitement électif des ganglions (lorsque la maladie est négative) est facultatif et doit tenir compte des comorbidités du patient et des risques de toxicité pour les structures critiques adjacentes.

En résumé, les champs d'irradiation raisonnables comprennent le bassin (avec renforcement de la vessie et/ou de la tumeur vésicale), la vessie uniquement ou une partie de la vessie (tumeur) uniquement. Une alternative raisonnable au fractionnement conventionnel pour le traitement des champs de la vessie uniquement est l'EBRT modérément hypofractionnée à 55 Gy en 20 fractions, qui a été suggérée comme étant non inférieure à 64 Gy en 32 fractions (fx) en termes de contrôle loco-régional invasif, de SG et de toxicité tardive [107].

Différents protocoles de chimiothérapie ont été utilisés, mais le cisplatine [108] et la mitomycine C plus 5-FU [475] sont les plus probants. En plus de ces agents, d'autres régimes ont également été utilisés, comme la gemcitabine et la sensibilisation



cellulaire hypoxique par la nicotinamide et le carbogène, sans préférence claire pour un radiosensibilisateur spécifique.

Pour détecter les non-répondants auxquels il faut proposer une cystectomie de sauvetage, des biopsies de la vessie doivent être réalisées après le TMT.

Les taux de CSS et OS à cinq ans varient entre 50% et 84% et 36% et 74%, respectivement, avec des taux de cystectomie de sauvetage de 10 à 30% [109]. Le groupe de Boston a rapporté son expérience sur 66 patients avec des histologies mixtes traitées par TMT et a trouvé une réponse complète, une SG, une SSC et des taux de cystectomie de sauvetage similaires à ceux des CU [110]. La majorité des récurrences post-TMT sont non invasives et peuvent être traitées de manière conservatrice. Les données actuelles suggèrent que les taux de complications majeures tardives sont légèrement plus élevés mais restent acceptables pour la cystectomie de sauvetage par rapport à la cystectomie primaire [111].

Une récurrence de TVNIM était associée à un SSC plus faible, bien que chez des patients correctement sélectionnés, le BCG intravésical pouvait éviter une cystectomie de sauvetage immédiate.

L'impact différentiel de la CR par rapport à la TMT sur la SG à long terme manque d'une comparaison randomisée et de données prospectives rigoureuses. Deux analyses rétrospectives de la base de données nationale sur le cancer de 2004 à 2013 avec appariement par score de propension ont comparé le CR au TMT. Ritch et al. ont identifié 6 606 patients en RC et 1 773 en TMT [112]. Une survie plus faible était liée à un âge, une comorbidité et un stade tumoral plus élevés. Après modélisation, le TMT a entraîné une mortalité plus faible à un an (HR : 0,84, 95% CI : 0,74-0,96, p = 0,01). Toutefois, à partir de la deuxième année, on a constaté une augmentation significative et persistante de la mortalité après le TMT (deuxième année : HR : 1,4, IC à 95% : 1,2-1,6, p < 0,001 ; et troisième année : HR : 1,5, IC 95% : 1,2-1,8, p < 0,001). La seconde analyse était basée sur une cohorte plus importante, avec 22 680 patients subissant une CR ; 2 540 patients ont reçu une EBRT définitive et 1 489 un TMT [113]. La survie après modélisation était significativement meilleure pour la RC par rapport à l'EBRT, l'EBRT définitive et le TMT (HR : 1,4, 95% CI : 1,2-1,6) à tout moment. Chez les patients plus âgés, qui sont potentiellement des candidats moins idéaux pour une chirurgie radicale, Williams et al. ont trouvé une SG (HR : 1,49, 1,31-1,69) et une CSS (1,55, 1,32-1,83) significativement plus faibles pour le TMT par rapport à la chirurgie, ainsi qu'une augmentation des coûts [114].

Les taux de toxicité pelvienne tardive (GI/génito-urinaire) après TMT sont faibles et la qualité de vie est bonne [115]. Une analyse combinée des survivants de quatre essais RTOG avec un suivi médian de 5,4 ans a montré que le traitement combiné était associé à de faibles taux de toxicité tardive de grade 3 (5,7% GU et 1,9% GI). Aucune toxicité tardive de grade 4 ni aucun décès lié au traitement n'ont été enregistrés. Une option pour réduire les effets secondaires après TMT est l'utilisation de l'IMRT et de la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) [116]. Une revue collaborative est arrivée à la conclusion que les données s'accumulent, suggérant que la préservation de la vessie avec TMT conduit à des résultats acceptables et donc que le TMT peut

être considéré comme une option de traitement raisonnable chez des patients bien sélectionnés par rapport à la RC [117]. La préservation de la vessie comme alternative à la RC est généralement réservée aux patients présentant des tumeurs solitaires de petite taille, des ganglions négatifs, un CIS non étendu ou multifocal, une hydronéphrose non liée à la tumeur et une bonne fonction vésicale avant le traitement. Le traitement trimodal de préservation vésicale doit également être envisagé chez tous les patients présentant une contre-indication à la chirurgie, qu'il s'agisse d'une contre-indication relative ou absolue. La sélection des patients est essentielle pour obtenir de bons résultats. La question de savoir si un curage ganglionnaire doit être effectué avant le TMT comme dans le cas de la CR n'est pas encore tranchée [96,97].

Une stratégie de trimodalité préservant la vessie nécessite une coopération multidisciplinaire très étroite [118]. Une stratégie de trimodalité préservant la vessie exige également un niveau élevé d'observance du patient. La vessie reste une source potentielle de récurrence, d'où l'importance d'une surveillance à long terme de la vessie, et les patients doivent être informés que cela sera nécessaire.

Conclusions et recommandations pour le traitement trimodale

Conclusions	N.P
Dans une population de patients sélectionnés, les taux de survie à long terme du traitement trimodal de préservation de la vessie sont comparables à ceux de la cystectomie précoce.	2b

Recommandations	G.R
Proposer une intervention chirurgicale ou des traitements trimodaux de préservation de la vessie (TMT) aux candidats appropriés comme approches thérapeutiques curatives primaires, car ils sont plus efficaces que la radiothérapie seule.	
Proposer le TMT comme alternative à des patients sélectionnés, bien informés et consentants, en particulier pour lesquels la cystectomie radicale n'est pas une option ou n'est pas acceptable.	

Déclarations de consensus EAU-ESMO sur la prise en charge du cancer de la vessie avancé et variant [96,97].

L'absence de carcinome in situ est un déterminant important de l'éligibilité des patients en cas de traitement de préservation de la vessie.
L'absence ou la présence d'une hydronéphrose est un déterminant important de l'éligibilité du patient en cas de traitement conservateur de la vessie.
Lors de l'évaluation de l'éligibilité du patient à la préservation de la vessie, il convient de prendre en considération la probabilité de réussite de la chirurgie de désobstruction.
En cas de préservation de la vessie par radiothérapie, l'association avec un radiosensibilisateur est toujours recommandée pour améliorer les résultats cliniques, comme le cisplatine, le 5FU/TMC, le carbogène/nicotinamide ou la gemcitabine.
La radiothérapie pour la préservation de la vessie doit être effectuée avec l'IMRT et l'IGRT pour réduire les effets secondaires.
Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses au-delà des doses radicales standard pour le site primaire en cas de préservation de la vessie, que ce soit par IMRT ou par curiethérapie.



Traitement adjuvant

1. Rôle de la chimiothérapie adjuvante à base de platine

La chimiothérapie adjuvante après CR pour les patients présentant une maladie pT3/4 et/ou GG positive (N+) sans métastases cliniquement détectables (MO) fait encore l'objet de débats [119]. Les avantages généraux de la chimiothérapie adjuvante sont les suivants :

- La chimiothérapie est administrée après une stadification pathologique précise, ce qui permet d'éviter de traiter des patients à faible risque de micrométastases;
- Aucun retard dans le traitement chirurgical définitif. Les inconvénients de la chimiothérapie adjuvante sont les suivants :
- L'évaluation de la chimiosensibilité in vivo de la tumeur n'est pas possible et le surtraitement est un problème inévitable ;
- Retard ou intolérance à la chimiothérapie, en raison de la morbidité post-opératoire [120].

Il existe des preuves limitées provenant d'essais cliniques randomisés de phase III, menés de manière adéquate et accumulés, en faveur de l'utilisation systématique de la chimiothérapie adjuvante [121]. Les données n'étaient pas convaincantes pour soutenir une recommandation sans équivoque pour l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante. Dans deux des essais, des régimes de chimiothérapie plus modernes ont été utilisés (gemcitabine/ cisplatine et paclitaxel/gemcitabine/cisplatine) [122]. Le HR pour SG était de 0,77 (95% CI : 0,59-0,99, p = 0,049) et pour SSR 0,66 (95% CI : 0,45-0,91, p = 0,014) avec un impact plus fort sur SSR en cas de positivité nodale.

Une analyse de cohorte rétrospective incluant 3 974 patients après cystectomie et LND a montré un bénéfice SG dans les sous-groupes à haut risque (extension extravésicale et atteinte ganglionnaire) (HR : 0,75, CI : 0,62-0,90) [123]. Une publication récente du plus grand ECR (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30994), bien qu'il n'ait pas été entièrement comptabilisé, a montré une amélioration significative de la SSP pour une chimiothérapie immédiate, par rapport à une chimiothérapie différée à base de cisplatine (HR : 0,54, 95% CI : 0,4-0,73, p < 0,0001), mais il n'y avait pas d'avantage significatif pour la SG [124].

Par ailleurs, une vaste étude d'observation incluant 5 653 patients présentant un cancer du sein pathologique T3-4 et/ou un ganglion pathologique positif, traités entre 2003 et 2006, a comparé l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante à celle de l'observation. Vingt-trois pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante avec une SG à 5 ans de 37% pour le groupe adjuvant contre 29,1% (HR : 0,70, 95% CI : 0,64-0,76) dans le groupe d'observation [125].

D'après les données actuellement disponibles, il n'est toujours pas clair si la chimiothérapie adjuvante immédiate ou la chimiothérapie au moment de la rechute est supérieure, ou si les deux approches sont équivalentes en ce qui concerne le critère d'évaluation de la SG. La méta-analyse la plus récente, datant de 2014, a montré un bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie adjuvante, mais le niveau

de preuve de cette revue est encore très faible, avec une hétérogénéité importante et des défauts méthodologiques dans les seulement neuf essais inclus [121]. Les patients doivent être informés des options potentielles de chimiothérapie avant la CR, y compris la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, et des preuves limitées de la chimiothérapie adjuvante.

2. Rôle de l'immunothérapie adjuvante

Afin de déterminer le bénéfice des inhibiteurs des checkpoints PD-1/PD-L1, trois ECR de phase III ont évalué une monothérapie par inhibiteur de checkpoint avec l'atezolizumab, le nivolumab ou le pembrolizumab chez des patients atteints de TVIM. L'essai de phase III CheckMate 274, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, portant sur le nivolumab en adjuvant par rapport au placebo pendant un an maximum chez 709 patients atteints de TVIM a montré une amélioration significative de la DFS médiane (20,8 mois (IC 95% : 16,5-27,6) avec le nivolumab et 10,8 mois (IC 95% : 8,3-13,9) avec le placebo). Le pourcentage de patients qui étaient vivants et sans maladie à 6 mois était de 74,9% avec le nivolumab et de 60,3% avec le placebo (HR pour la récurrence de la maladie ou le décès, 0,70 ; IC 98,22% : 0,55-0,90 ; p < 0,001). Parmi les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 > 1%, le pourcentage de patients était de 74,5% et 55,7%, respectivement (HR : 0,55 ; IC 98,72% : 0,35-0,85 ; p < 0,001) [126]. Le critère principal d'évaluation de la SSR n'a pas été atteint dans un ECR multicentrique comparant l'atezolizumab adjuvant à l'observation (IMvigor010). La SSR médiane était de 19-4 mois (IC 95% : 15,9-24,8) avec l'atezolizumab et de 16,6 mois (11,2-24,8) avec l'observation (HR stratifié : 0,89, IC 95% : 0,74-1,08, p = 0,24) [127]. Un essai de conception similaire sur le pembrolizumab dans le cadre d'un traitement adjuvant a terminé son recrutement et les résultats sont attendus. La FDA a approuvé le nivolumab pour le traitement adjuvant des patients atteints de CU qui présentent un risque élevé de récurrence après avoir subi une intervention chirurgicale [128]. Un rapport prometteur a suggéré un rôle potentiel de l'ADNc pour guider l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante pour les CU [129].

Conclusions et recommandations pour le traitement adjuvant

Conclusions	N.P
La chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine pour les patients à haut risque (pT3, 4 et/ou ou N+ MO) non traités par néoadjuvant peut être associée à une amélioration de la SSR et de la SG, mais les essais ne sont pas assez puissants pour répondre de manière adéquate à cette question.	2a
Jusqu'à présent, les études sur les inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le cadre d'un traitement adjuvant pour les patients atteints de TVIM à haut risque qui ont reçu ou non une chimiothérapie néoadjuvante ont donné des résultats contradictoires. L'étude CheckMate 274 a démontré une amélioration de la SSR avec le nivolumab adjuvant et l'étude IMvigor 010 n'a pas réussi à démontrer une amélioration de la SSR avec	1b
L'ADN tumoral circulant est prometteur en tant que marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif pour guider l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante pour les CU	2b



Recommandations	G.R
Proposer une intervention chirurgicale ou des traitements trimodaux de préservation de la vessie (TMT) aux candidats appropriés comme approches thérapeutiques curatives primaires, car ils sont plus efficaces que la radiothérapie seule.	
Proposer le TMT comme alternative à des patients sélectionnés, bien informés et consentants, en particulier pour lesquels la cystectomie radicale n'est pas une option ou n'est pas acceptable.	

Déclarations de consensus EAU-ESMO sur la prise en charge du cancer de la vessie avancé et variant [96,97].

L'absence de carcinome in situ est un déterminant important de l'éligibilité des patients en cas de traitement de préservation de la vessie.
L'absence ou la présence d'une hydronéphrose est un déterminant important de l'éligibilité du patient en cas de traitement conservateur de la vessie.
Lors de l'évaluation de l'éligibilité du patient à la préservation de la vessie, il convient de prendre en considération la probabilité de réussite de la chirurgie de désobstruction.
En cas de préservation de la vessie par radiothérapie, l'association avec un radiosensibilisateur est toujours recommandée pour améliorer les résultats cliniques, comme le cisplatine, le 5FU/TMC, le carbogène/nicotinamide ou la gemcitabine.
La radiothérapie pour la préservation de la vessie doit être effectuée avec l'IMRT et l'IGRT pour réduire les effets secondaires.
Il n'est pas recommandé d'augmenter les doses au-delà des doses radicales standard pour le site primaire en cas de préservation de la vessie, que ce soit par IMRT ou par curiethérapie.

Traitement adjuvant

1. Rôle de la chimiothérapie adjuvante à base de platine

La chimiothérapie adjuvante après CR pour les patients présentant une maladie pT3/4 et/ou GG positive (N+) sans métastases cliniquement détectables (MO) fait encore l'objet de débats [119]. Les avantages généraux de la chimiothérapie adjuvante sont les suivants :

- La chimiothérapie est administrée après une stadification pathologique précise, ce qui permet d'éviter de traiter des patients à faible risque de micrométastases;
- Aucun retard dans le traitement chirurgical définitif.

Les inconvénients de la chimiothérapie adjuvante sont les suivants :

- L'évaluation de la chimiosensibilité in vivo de la tumeur n'est pas possible et le sur traitement est un problème inévitable ;
- Retard ou intolérance à la chimiothérapie, en raison de la morbidité post-opératoire [120].

Il existe des preuves limitées provenant d'essais cliniques randomisés de phase III, menés de manière adéquate et accumulés, en faveur de l'utilisation systématique de la chimiothérapie adjuvante [121]. Les données n'étaient pas convaincantes pour soutenir une recommandation sans équivoque pour l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante. Dans deux des essais, des régimes de chimiothérapie plus modernes ont

été utilisés (gemcitabine/ cisplatine et paclitaxel/gemcitabine/cisplatine) [122]. Le HR pour SG était de 0,77 (95% CI : 0,59-0,99, p = 0,049) et pour SSR 0,66 (95% CI : 0,45-0,91, p = 0,014) avec un impact plus fort sur SSR en cas de positivité nodale.

Une analyse de cohorte rétrospective incluant 3 974 patients après cystectomie et LND a montré un bénéfice SG dans les sous-groupes à haut risque (extension extravésicale et atteinte ganglionnaire) (HR: 0,75, CI: 0,62-0,90) [123]. Une publication récente du plus grand ECR (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30994), bien qu'il n'ait pas été entièrement comptabilisé, a montré une amélioration significative de la SSP pour une chimiothérapie immédiate, par rapport à une chimiothérapie différée à base de cisplatine (HR : 0,54, 95% CI : 0,4-0,73, p < 0,0001), mais il n'y avait pas d'avantage significatif pour la SG [124].

Par ailleurs, une vaste étude d'observation incluant 5 653 patients présentant un cancer du sein pathologique T3-4 et/ou un ganglion pathologique positif, traités entre 2003 et 2006, a comparé l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante à celle de l'observation. Vingt-trois pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante avec une SG à 5 ans de 37% pour le groupe adjuvant contre 29,1% (HR : 0,70, 95% CI : 0,64-0,76) dans le groupe d'observation [125].

D'après les données actuellement disponibles, il n'est toujours pas clair si la chimiothérapie adjuvante immédiate ou la chimiothérapie au moment de la rechute est supérieure, ou si les deux approches sont équivalentes en ce qui concerne le critère d'évaluation de la SG. La méta-analyse la plus récente, datant de 2014, a montré un bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie adjuvante, mais le niveau de preuve de cette revue est encore très faible, avec une hétérogénéité importante et des défauts méthodologiques dans les seulement neuf essais inclus [121]. Les patients doivent être informés des options potentielles de chimiothérapie avant la CR, y compris la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, et des preuves limitées de la chimiothérapie adjuvante.

2. Rôle de l'immunothérapie adjuvante

Afin de déterminer le bénéfice des inhibiteurs des checkpoints PD-1/PD-L1, trois ECR de phase III ont évalué une monothérapie par inhibiteur de checkpoint avec l'atezolizumab, le nivolumab ou le pembrolizumab chez des patients atteints de TVIM. L'essai de phase III CheckMate 274, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, portant sur le nivolumab en adjuvant par rapport au placebo pendant un an maximum chez 709 patients atteints de TVIM a montré une amélioration significative de la DFS médiane (20,8 mois (IC 95% : 16,5-27,6) avec le nivolumab et 10,8 mois (IC 95% : 8,3-13,9) avec le placebo). Le pourcentage de patients qui étaient vivants et sans maladie à 6 mois était de 74,9% avec le nivolumab et de 60,3% avec le placebo (HR pour la récurrence de la maladie ou le décès, 0,70 ; IC 98,22% : 0,55-0,90 ; p < 0,001). Parmi les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 > 1%, le pourcentage de patients était de 74,5% et 55,7%, respectivement (HR : 0,55 ; IC 98,72% : 0,35-0,85 ; p < 0,001) [126]. Le critère principal d'évaluation de la SSR n'a pas été atteint dans un ECR multicentrique comparant l'atezolizumab adjuvant à l'observation (IMvigor010). La SSR médiane était de 19-4 mois (IC 95% :



15,9-24,8) avec l'atezolizumab et de 16,6 mois (11,2-24,8) avec l'observation (HR stratifié : 0,89, IC 95% : 0,74-1,08, p = 0,24) [127]. Un essai de conception similaire sur le pembrolizumab dans le cadre d'un traitement adjuvant a terminé son recrutement et les résultats sont attendus. La FDA a approuvé le nivolumab pour le traitement adjuvant des patients atteints de CU qui présentent un risque élevé de récurrence après avoir subi une intervention chirurgicale [128]. Un rapport prometteur a suggéré un rôle potentiel de l'ADNc pour guider l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante pour les CU [129].

Conclusions et recommandations pour le traitement adjuvant

Conclusions	N.P
La chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine pour les patients à haut risque (pT3, 4 et/ou N+ MO) non traités par néoadjuvant peut être associée à une amélioration de la SSR et de la SG, mais les essais ne sont pas assez puissants pour répondre de manière adéquate à cette question.	2a
Jusqu'à présent, les études sur les inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le cadre d'un traitement adjuvant pour les patients atteints de TVIM à haut risque qui ont reçu ou non une chimiothérapie néoadjuvante ont donné des résultats contradictoires. L'étude CheckMate 274 a démontré une amélioration de la SSR avec le nivolumab adjuvant et l'étude IMvigor 010 n'a pas réussi à démontrer une amélioration de la SSR avec	1b
L'ADN tumoral circulant est prometteur en tant que marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif pour guider l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante pour les CU	2b

Recommandations	G.R
Proposer une chimiothérapie adjuvante combinée à base de cisplatine aux patients présentant une maladie pT3/4 et/ou pN+ si aucune chimiothérapie néoadjuvante n'a été administrée.	
Discuter de l'immunothérapie par nivolumab avec certains patients atteints d'une maladie pT3/4 et/ou pN+ qui ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou qui l'ont	

Tumeurs non résécables

1. La cystectomie palliative

Les tumeurs localement avancées non résécables (T4b, envahissant la paroi pelvienne ou abdominale) peuvent s'accompagner de plusieurs symptômes débilissants, notamment des saignements, des douleurs, une dysurie et une obstruction urinaire. Ces patients sont candidats à des traitements palliatifs, comme la RT palliative (En cas de radiothérapie palliative à visée hémostatique, un schéma concentré hypofractionné: deux séances de 6 Gy en 3 jours, éventuellement répétées si besoin peut être proposé. Si le contrôle des symptômes n'est pas possible par des méthodes moins invasives, les patients peuvent se voir proposer une cystectomie palliative avec dérivation urinaire ou dérivation urinaire seule. La cystectomie palliative comporte la plus grande morbidité, en particulier chez les patients ayant un mauvais PS. Dans une série de 74 patients ayant subi une cystectomie palliative, des complications graves (grade Clavien-Dindo > 3) sont survenues chez 30 %

d'entre eux. Le taux de mortalité à 30 jours était de 9% et à huit mois de suivi, 70% étaient décédés [130].

Recommandations pour Tumeurs non résécables

Recommandations	G.R
Proposer la cystectomie radicale comme traitement palliatif aux patients atteints de tumeurs localement avancées (T4b).	
Proposer une cystectomie palliative aux patients présentant des symptômes si le contrôle n'est pas possible par des méthodes moins invasives.	

Déclarations de consensus EAU-ESMO sur la prise en charge du cancer de la vessie avancé et variant [96,97].

Chez les patients présentant une maladie clinique T4 ou N+ (régionale), une chimio-radiothérapie peut être proposée en acceptant le fait que le résultat peut être palliatif plutôt que curatif.
La chimio-radiothérapie peut être proposée pour améliorer le contrôle local en cas de tumeurs localement avancées inopérables.

2. Soins palliatifs

a) Obstruction des voies urinaires supérieures

Les sondes de néphrostomie unilatérales (meilleur rein) ou bilatérales constituent la solution la plus simple pour l'obstruction des VUS, mais les patients trouvent les sondes peu pratiques et préfèrent la pose d'une endoprothèse urétérale. Cependant, la pose d'une endoprothèse peut être difficile à réaliser. Les stents doivent être régulièrement remplacés et il existe un risque d'obstruction ou de déplacement du stent. Une autre solution possible est la dérivation urinaire avec ou sans cystectomie palliative.

b) Saignement et douleur

En cas de saignement, il faut d'abord rechercher chez le patient des troubles de la coagulation ou revoir sa consommation de médicaments anticoagulants. La coagulation transurétrale (laser) peut être difficile dans une vessie pleine de tumeur ou avec une tumeur qui saigne. L'instillation dans la vessie de nitrate d'argent à 1% ou d'alun à 1-2% peut être efficace [131]. Cette opération peut généralement être réalisée sans aucune anesthésie. L'instillation de formol (2,5-4% pendant 30 minutes) est une procédure plus agressive et douloureuse, nécessitant une anesthésie. L'instillation de formol présente un risque plus élevé d'effets secondaires, par exemple une fibrose de la vessie, mais elle est plus susceptible de contrôler le saignement [131]. Le reflux vésico-urétéral doit être exclu pour prévenir les complications rénales.

La radiothérapie est une autre stratégie courante pour contrôler les saignements et est également utilisée pour contrôler la douleur. Une étude plus ancienne a rapporté un contrôle de l'hématurie chez 59% des patients et un contrôle de la douleur chez 73% d'entre eux [132].



Des troubles vésicaux et intestinaux irritatifs dus à l'irradiation sont possibles, mais ils sont généralement légers. Les options non conservatrices sont l'embolisation d'artères spécifiques dans le petit bassin, avec des taux de réussite atteignant 90 %. La chirurgie radicale est un dernier recours et comprend la cystectomie et la déviation.

Maladie métastatique

Le traitement de la TV métastatique n'a pratiquement pas changé depuis que des essais pivots publiés il y a plus de 20 ans ont établi la norme de soins pour le traitement de première ligne avec des combinaisons à base de cisplatine démontrant un bénéfice en termes de durée de vie. Au cours des dernières années, ce paradigme de longue date a été remis en question par plusieurs grandes études portant sur les avantages de l'immunothérapie utilisant des inhibiteurs de checkpoint. De plus, de nouvelles molécules ont été testées avec succès et approuvées dans les lignes de traitement ultérieures.

1. Traitement systémique de première intention pour la maladie métastatique

En général, les patients atteints de TV métastatique non traitée peuvent être répartis en trois grandes catégories : aptes à recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine, aptes à recevoir une chimiothérapie à base de carboplatine (mais inaptes à recevoir du cisplatine) et inaptes à recevoir toute chimiothérapie à base de platine.

Définitions : «Apte au cisplatine, apte au carboplatine, inapte à toute chimiothérapie à base de platine».

Une enquête internationale auprès d'experts de la TV [133] a servi de base à une déclaration de consensus sur la manière de classer les patients inaptes à la chimiothérapie à base de cisplatine. Au moins un des critères suivants doit être présent : PS > 1 ; GFR < 60 ml/min ; perte audiométrique de grade > 2 ; neuropathie périphérique de grade > 2 ou insuffisance cardiaque de classe III de la New York Heart Association (NYHA) [134]. Environ 50 % des patients atteints de TV ne sont pas éligibles pour une chimiothérapie à base de cisplatine. L'évaluation de la fonction rénale est de la plus haute importance pour la sélection du traitement. La mesure du DFG avec des radio-isotopes (99mTc DTPA ou 51Cr-EDTA) est recommandée dans les cas équivoques.

Le cisplatine a également été administré à des patients ayant un DFG plus faible (40-60 ml/min) en utilisant différents schémas de doses fractionnées. Les études respectives étaient pour la plupart de petits essais de phase I et II dans différents contextes (néoadjuvant et maladie avancée) démontrant que l'utilisation du cisplatine à dose fractionnée est faisable et semble donner lieu à une efficacité encourageante [135]. Cependant, aucun ECR prospectif n'a comparé le cisplatine à dose fractionnée à une posologie conventionnelle.

La plupart des patients jugés inaptes au cisplatine peuvent recevoir une chimiothérapie à base de carboplatine. Cependant, certains patients sont jugés inaptes à toute chimiothérapie à base de platine, c'est-à-dire à la fois au cisplatine et

au carboplatine. Les patients sont inaptes à toute chimiothérapie à base de platine en cas de PS > 2, de GFR < 30 ml/min ou de l'association de PS 2 et de GFR < 60 ml/min, car le résultat dans cette population de patients est médiocre, qu'il y ait ou non un traitement à base de platine [136]. Les patients présentant des comorbidités multiples peuvent également être de mauvais candidats à une chimiothérapie à base de platine.

Tableau : Définitions de l'éligibilité au platine pour le traitement de première ligne du carcinome urothélial métastatique

Éligibilité au platine		Non éligibles au platine
Éligibles au cisplatine	Éligibles au carboplatine	
ECOG PS 0-1 ET	ECOG PS 2 ou GFR>30-60 mL/min	Un des éléments suivants :
GFR>50-60 mL/min ET	ou ne remplissant pas les autres critères d'éligibilité au cisplatine	GFR < 30mL/min
Perte audiométrique de grade < 2		ECOG PS > 2
Neuropathie périphérique de grade < 2		ECOG PS 2 ET GFR < 60 mL/min
Insuffisance cardiaque de classe <III NYHA		Comorbidités > Grade 2

a) Chimiothérapie de première ligne chez les patients éligibles au cisplatine

La chimiothérapie combinée contenant du cisplatine est la norme de soins depuis la fin des années 1980, avec une survie globale de 12 à 14 mois dans différentes séries (pour une revue, voir [137]). Le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine plus cisplatine et le GC ont permis d'obtenir une survie de 14,8 et 13,8 mois, respectivement [138]. Les taux de réponse globale étaient de 46% pour le MVAC et de 49% pour le GC. La toxicité plus faible du GC par rapport au MVAC standard a fait que le GC est devenu le régime standard.

Le MVAC à dose dense associé au facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) est moins toxique et plus efficace que le MVAC standard en termes de réponse complète (RC) et de SG à 2 ans. Cependant, il n'y a pas de différence significative dans la survie médiane entre les deux schémas thérapeutiques [139,140]. Une intensification supplémentaire du traitement en utilisant le triple schéma paclitaxel, cisplatine et gemcitabine (PCG) n'a pas entraîné d'amélioration significative de la SG dans la population en intention de traiter (ITT) d'un ECR de phase III, comparant le PCG au GC [141].

Les sites de la maladie ont un impact sur la survie à long terme. Dans le cas d'une maladie à GG seul, 20,9% des patients étaient en vie à cinq ans, contre seulement 6,8% des patients présentant des métastases viscérales. Dans les essais avec un suivi à long terme, environ 10-15% des patients atteints de TV métastatique sont en vie à 5 ans et plus, ce qui suggère un bénéfice durable de la chimiothérapie à base de cisplatine chez une minorité de patients. La chimiothérapie contenant



du carboplatine n'est pas considérée comme équivalente aux associations à base de cisplatine, et ne doit pas être considérée comme interchangeable ou standard chez les patients aptes à recevoir du cisplatine. Une analyse comparative de quatre essais randomisés de phase II sur le carboplatine par rapport à la chimiothérapie combinée à base de cisplatine a montré des taux de RC plus faibles et une SG plus courte pour les bras carboplatine. Récemment, une étude rétrospective a souligné l'importance d'appliquer le cisplatine chez les patients éligibles au cisplatine afin de maintenir le bénéfice [142].

b) Chimiothérapie de première ligne chez les patients aptes au carboplatine (mais inaptes au cisplatine)

Jusqu'à 50 % des patients ne sont pas aptes à recevoir une chimiothérapie contenant du cisplatine, mais la plupart peuvent être candidats au carboplatine. Le premier essai randomisé de phase II/III dans ce contexte a été mené par l'EORTC et a comparé deux régimes contenant du carboplatine (méthotrexate/carboplatine/vinblastine [M-CAVI] et gemcitabine/carboplatine [GemCarbo]) chez des patients inaptes au cisplatine. La toxicité aiguë sévère était de 13,6 % avec GemCarbo contre 23 % avec M-CAVI, tandis que TRO taux de réponse objective était de 42 % pour GemCarbo et 30 % pour M-CAVI, respectivement. Sur la base de ces résultats, l'association de carboplatine et de gemcitabine devrait être considérée comme une norme de soins dans ce groupe de patients.

Les associations de gemcitabine et de paclitaxel ont été étudiées comme traitement de première intention et ont produit des taux de réponse compris entre 38 % et 60 %, mais elles n'ont jamais été testées dans le cadre d'essais cliniques randomisés [143]. Un essai randomisé de phase II a évalué l'efficacité et le profil de tolérance de deux régimes à base de vinflunine (vinflunine/gemcitabine vs vinflunine/carboplatine). Les deux régimes ont montré un TRO et un SG égaux avec une toxicité hématologique moindre pour l'association vinflunine/gemcitabine [144]. La chimiothérapie d'association sans platine n'est néanmoins pas recommandée en première intention chez les patients éligibles au platine.

L'utilisation d'une chimiothérapie à agent unique a été associée à des taux de réponse variables. Les réponses obtenues avec des agents uniques sont généralement courtes, les réponses complètes sont rares et aucune SSR/SG à long terme n'a été rapportée. Elle n'est pas recommandée pour le traitement de première ligne de la TV métastatique.

c) Intégration de l'immunothérapie dans le traitement par chimiothérapie de première ligne des patients aptes à recevoir du platine (cisplatine ou carboplatine).

o Approches combinées de l'immunothérapie

En 2020, les résultats de trois essais de phase III ont été publiés concernant l'utilisation de l'immunothérapie en première ligne chez les patients éligibles au platine. Le premier essai publié est l'essai IMvigor130, qui étudie l'association de l'inhibiteur PD-L1 atezolizumab et de la chimiothérapie platine-gemcitabine, par

rapport à la chimiothérapie et au placebo, et par rapport à l'atezolizumab seul [145]. Le critère principal d'évaluation du bénéfice de la SSP pour l'association par rapport à la chimiothérapie seule dans le groupe ITT a été atteint (8,2 mois contre 6,3 mois [HR : 0,82, 95% CI : 0,70-0,96 ; unilatéral, p = 0,007]) tandis que la SG n'était pas significative lors de l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 11,8 mois. Le faible bénéfice sur la SSP en l'absence d'un bénéfice sur la SG a soulevé des questions quant à sa signification clinique. En raison de la conception séquentielle des tests, la comparaison entre la chimiothérapie et l'atezolizumab seul n'a pas encore été formellement réalisée. L'étude KEYNOTE 361 avait un plan très similaire, utilisant l'inhibiteur PD-1 pembrolizumab plus platine-gemcitabine vs chimiothérapie plus placebo vs pembrolizumab seul. Les résultats des critères principaux de survie sans progression et de survie globale pour la comparaison entre le pembrolizumab et la chimiothérapie et la chimiothérapie et le placebo dans la population ayant reçu de l'immunothérapie n'ont montré aucun avantage pour l'association [146].

DANUBE a comparé l'association d'immunothérapie du tremelimumab, inhibiteur de CTLA-4, et du, inhibiteur de PD-L1, à la chimiothérapie seule ou au durvalumab seul [147]. Le critère coprimaire d'amélioration de la SG pour l'association d'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie n'a pas été atteint dans le groupe ITT et la SG n'a pas été améliorée pour le durvalumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie dans la population PD-L1- positive.

En conclusion, ces trois essais ne soutiennent pas l'utilisation de l'association d'inhibiteurs de points de contrôle PD-1/L1 plus chimiothérapie ou de l'association d'immunothérapie comme traitement de première ligne.

o Utilisation de l'immunothérapie en première ligne en monothérapie chez les patients non éligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine.

Sur la base des résultats de deux essais de phase II à un bras [542,543], les inhibiteurs de points de contrôle pembrolizumab et atezolizumab ont été approuvés par la FDA américaine et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de première ligne des patients inaptes au cisplatine en cas de statut PD-L1 positif.

Le pembrolizumab a été testé chez 370 patients atteints de TV avancée ou métastatique non éligibles au cisplatine, montrant un TRO de 29% et une CR chez 7% des patients [148].

L'atezolizumab a été évalué dans la même population de patients lors d'un essai de phase II (n = 119), montrant un TRO de 23% et une CR chez 9% des patients [149].

Les essais IMvigor 130, Keynote 361 et DANUBE ont tous inclus un bras expérimental avec une immunothérapie seule utilisant respectivement l'atezolizumab, le pembrolizumab et le durvalumab. Aucun avantage en termes de SSP ou de SG pour l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie par rapport à la chimiothérapie à base de platine n'a été trouvé. L'association carboplatine/gemcitabine est donc considérée comme le traitement de première intention privilégié pour les patients non éligibles au cisplatine mais éligibles au carboplatine.



○ **Switch maintenance avec immunothérapie après une chimiothérapie à base de platine**

Un essai randomisé de phase II a évalué un traitement d'entretien par pembrolizumab chez des patients dont la maladie était au moins stable après une chimiothérapie de première ligne à base de platine. Le critère d'évaluation principal de la survie sans progression a été atteint (5,4 mois contre 3,0 mois, HR : 0,65, p = 0,04) mais pas le critère d'évaluation secondaire de la survie globale (22 mois contre 18,7 mois, HR : 0,91, IC 95 % : 0,52-1,59) [150].

L'étude JAVELIN Bladder 100 a examiné l'impact du maintien du switch avec l'avelumab, un inhibiteur de PD-L1, après un traitement initial par chimiothérapie à base de platine-gemcitabine. Les patients dont la maladie était au moins stable ou mieux après 4 à 6 cycles de platine-gemcitabine ont été randomisés entre l'avelumab et les meilleurs soins palliatifs. La survie globale, critère d'évaluation principal, s'est améliorée à 21,4 mois avec l'avelumab contre 14,3 mois avec les meilleurs soins palliatifs (HR : 0,69, 95% CI : 0,56-0,86 ; p < 0,001). Parmi les patients qui ont arrêté les meilleurs soins palliatifs et ont reçu un traitement ultérieur, 53% ont reçu une immunothérapie. Des effets indésirables liés à l'immunité sont survenus chez 29 % de tous les patients et 7 % ont présenté des complications de grade 3 [151].

En conclusion, l'immunothérapie d'entretien avec l'avelumab est une norme de soins pour tous les patients dont la maladie est stabilisée par une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

d) Traitement des patients inaptes à toute chimiothérapie à base de platine

Il existe très peu de données concernant le traitement optimal de cette population de patients qui se caractérise par un PS sévèrement altéré (PS > 2) et/ou une fonction rénale sévèrement altérée (GFR < 30 ml/min). Historiquement, les résultats dans ce groupe de patients ont été médiocres. Les soins palliatifs ont souvent été préférés à un traitement systémique. La plupart des essais évaluant les options thérapeutiques alternatives à la chimiothérapie à base de cisplatine n'ont pas porté spécifiquement sur cette population de patients, ce qui rend l'interprétation des données difficile. La FDA (mais pas l'EMA) a approuvé le pembrolizumab et l'atezolizumab comme traitement de première ligne pour les patients qui ne sont pas aptes à recevoir une chimiothérapie à base de platine, quel que soit le statut PD-L1, sur la base des résultats de deux essais de phase II à un seul bras [148, 149]. Ces essais n'ont pas indiqué combien de patients étaient inaptes à recevoir une chimiothérapie à base de platine.

2. Traitement systémique de deuxième intention pour la maladie métastatique a) Chimiothérapie de deuxième intention

Les données sur la chimiothérapie de deuxième intention sont très variables et proviennent principalement de petits essais de phase II à un seul bras, à l'exception d'un seul ECR de phase III. Une stratégie raisonnable a consisté à réintroduire les anciens patients sensibles au platine si une progression se produisait au moins six à douze mois après la chimiothérapie combinée à base de platine de première

ligne. Les taux de réponse en seconde ligne d'un traitement monothérapeutique par paclitaxel (hebdomadaire), docétaxel, gemcitabine, nab-paclitaxel, oxaliplatine, ifosfamide, topotécan, pemetrexed, lapatinib, gefitinib et bortezomib ont varié entre 0 et 28% dans de petits essais de phase II [152, 153].

L'association paclitaxel/gemcitabine a montré de bons taux de réponse dans de petites études à un bras, mais aucun ECR de phase III adéquat n'a été réalisé [154].

La vinflunine a été testée dans un ECR de phase III [155]. Les résultats ont montré un TRO très modeste (8,6 %), un bénéfice clinique avec un profil de sécurité favorable et un bénéfice en termes de survie, qui n'était toutefois statistiquement significatif que dans la population de patients éligibles (pas dans la population ITT).

Une étude randomisée de phase III a évalué l'ajout du ramucirumab, un inhibiteur de l'angiogenèse, à la chimiothérapie par docétaxel par rapport au docétaxel seul, ce qui a entraîné une amélioration de la SSP (4,1 contre 2,8 mois) et des taux de réponse plus élevés (24,5 % contre 14 %), mais aucun bénéfice en termes de survie n'a été obtenu [156].

○ **Immunothérapie de seconde ligne pour les patients prétraités par le platine**

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab et durvalumab ont démontré une efficacité et une sécurité similaires chez les patients ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine dans les essais de phase I, II et III.

Le pembrolizumab a démontré une amélioration significative de la durée de vie en tant que traitement de seconde ligne dans un ECR de phase III qui a conduit à l'approbation de l'EMA et de la FDA. Les patients (n = 542) ont été randomisés pour recevoir soit le pembrolizumab en monothérapie, soit une chimiothérapie (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine). La SG médiane avec le pembrolizumab était de 10,3 mois (IC 95 % : 8,0-11,8) contre 7,4 mois (IC 95 % : 6,1-8,3) avec la chimiothérapie (HR 0,73, IC 95 % : 0,59-0,91, p = 0,002) indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1 [157].

L'atezolizumab a été le premier inhibiteur du point de contrôle approuvé par la FDA pour la TV métastatique sur la base des résultats des essais de phase I et II. L'ECR de phase III (IMvigor211) incluant 931 patients comparant l'atezolizumab à une chimiothérapie de seconde ligne (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) n'a pas atteint son critère principal d'amélioration de la SG pour les patients présentant une forte expression de PD-L1 avec 11. 1 mois (atezolizumab) contre 10,6 mois (chimiothérapie) (HR stratifié : 0,87, 95% CI : 0,63-1,21, p = 0,41) [158].

L'inhibiteur PD-1 nivolumab a été approuvé par la FDA sur la base des résultats d'un essai de phase II à un seul bras (CheckMate 275), auquel ont participé 270 patients prétraités par du platine. Le critère d'évaluation principal, à savoir le taux d'efficacité (TRO), était de 19,6 % et la durée de vie (SG) de 8,74 mois pour l'ensemble du groupe [159].



Sur la base de preuves de niveau 1 issues d'un ECR, le pembrolizumab s'est imposé en clinique comme l'immunothérapie standard préférée en deuxième ligne.

○ Profil d'effets secondaires de l'immunothérapie

Les inhibiteurs de points de contrôle, y compris les anticorps PD-1 ou PD-L1 et les anticorps CTLA-4, ont un profil d'effets secondaires distinct associé à leur mécanisme d'action conduisant à une activité accrue du système immunitaire. Ces effets indésirables peuvent toucher n'importe quel organe du corps, entraînant des effets secondaires légers, modérés ou graves. Les organes les plus fréquemment touchés sont la peau, le tube digestif, le foie, les poumons, la thyroïde, les glandes surrénales et l'hypophyse. Les autres systèmes susceptibles d'être affectés sont les systèmes musculo-squelettique, rénal, nerveux, hématologique, oculaire et cardiovasculaire. Tout changement survenant au cours d'un traitement par immunothérapie doit éveiller les soupçons quant à une éventuelle relation avec le traitement. La nature des EI liés à l'immunité a été très bien caractérisée et publiée [160]. Le traitement approprié et en temps utile des effets secondaires liés à l'immunothérapie est crucial pour obtenir un bénéfice optimal du traitement tout en maintenant la sécurité. Des directives claires pour la gestion des effets secondaires ont été publiées [161]. Le traitement par immunothérapie ne doit être appliqué et supervisé que par des cliniciens qualifiés afin de garantir la reconnaissance et le traitement précoces des effets secondaires. En cas d'interruption de l'immunothérapie, la reprise du traitement nécessitera une surveillance étroite des effets indésirables [162].

3. Situations particulières

a) Traitement systémique de la maladie métastatique avec une histologie autre que le carcinome urothélial pur

Le carcinome urothélial pur (PUC) représente l'histologie prédominante chez plus de 90% des patients atteints de TV. Des histologies variées (par exemple, micropapillaire, niché, sarcomatoïde) et une différenciation divergente (par exemple, adénocarcinome) peuvent être trouvées en plus du PUC chez jusqu'à 33% des patients. Ces patients ont souvent été exclus des grands essais de phase II et de phase III et les connaissances sur la meilleure prise en charge de ces patients sont donc limitées. La littérature correspondante a été revue récemment et une enquête Delphi d'experts et une conférence de consensus ont fourni des orientations [96,97]. En cas de PUC prédominant, il est recommandé de traiter les patients à histologie mixte de la même manière que les patients à histologie PUC. Les patients présentant une différenciation non-urothéliale prédominante, comme le carcinome neuroendocrine à petites cellules, l'adénocarcinome doivent être traités individuellement.

b) Traitement des patients présentant des métastases osseuses

La prévalence de la maladie osseuse métastatique chez les patients atteints de TV avancée/ métastatique est de 30-40%. Les complications squelettiques dues à la maladie osseuse métastatique ont un effet néfaste sur la douleur et la qualité de vie et sont également associées à une mortalité accrue. Les bisphosphonates tels

que l'acide zolédronique réduisent et retardent les événements liés au squelette (SRE) dus aux métastases osseuses en inhibant la résorption osseuse, comme le montre une petite étude pilote [163]. Le dénosumab, un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au RANKL et le neutralise, s'est révélé non inférieur à l'acide zolédronique pour prévenir ou retarder les SRE chez les patients atteints de tumeurs solides et de métastase osseuse avancée, y compris les patients atteints de TV [164]. Les patients atteints de métastase osseuse, quel que soit le type de cancer, devraient bénéficier d'un traitement ciblant les os.

Les patients traités par acide zolédronique ou dénosumab doivent être informés des effets secondaires possibles, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire et l'hypocalcémie. Une supplémentation en calcium et en vitamine D est obligatoire. Les schémas posologiques de l'acide zolédronique doivent suivre les recommandations réglementaires et doivent être adaptés en fonction des conditions médicales préexistantes, notamment de la fonction rénale [165]. Pour le dénosumab, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas de variation de la fonction rénale.

4. Résumé : algorithme de traitement du cancer urothélial métastatique mise à jour 2021

Les patients atteints de TV n'ayant jamais reçu de traitement sont regroupés en fonction de l'éligibilité au platine sur la base de définitions claires. En général, le traitement de première ligne consiste en une chimiothérapie à base de platine dans laquelle le cisplatine doit être préféré au carboplatine. Les patients non éligibles au cisplatine mais éligibles au carboplatine doivent recevoir une chimiothérapie combinée carboplatine-gemcitabine. En cas de statut PD-L1 positif, un traitement par inhibiteurs de points de contrôle (atezolizumab ou pembrolizumab) pourrait être une option alternative.

Les patients non éligibles au cisplatine et au carboplatine (platine-unfit) peuvent bénéficier d'une immunothérapie (approuvée par la FDA indépendamment du statut PD-L1, approuvée par l'EMA uniquement pour les patients PD-L1 positifs) ou recevoir des soins palliatifs.

En cas de stabilisation de la maladie lors du passage à une chimiothérapie à base de platine, un traitement d'entretien par immunothérapie (avelumab) est recommandé. Alternativement, les patients peuvent être suivis de près et recevoir une immunothérapie de seconde ligne au moment de la progression (pembrolizumab).

Il est recommandé de déterminer le statut mutationnel du FGFR avant de décider d'un traitement de seconde ligne [166]. Le traitement par l'enfortumab vedotin est le nouveau standard en cas de progression après une chimiothérapie au platine et une immunothérapie mais n'a pas encore été approuvé en Europe [167- 169]. La séquence optimale des nouveaux agents et les combinaisons potentielles font l'objet de nombreux essais en cours. Il est généralement recommandé de traiter les patients dans le cadre des essais cliniques en cours.



Conclusions et recommandations pour tumeurs métastatiques

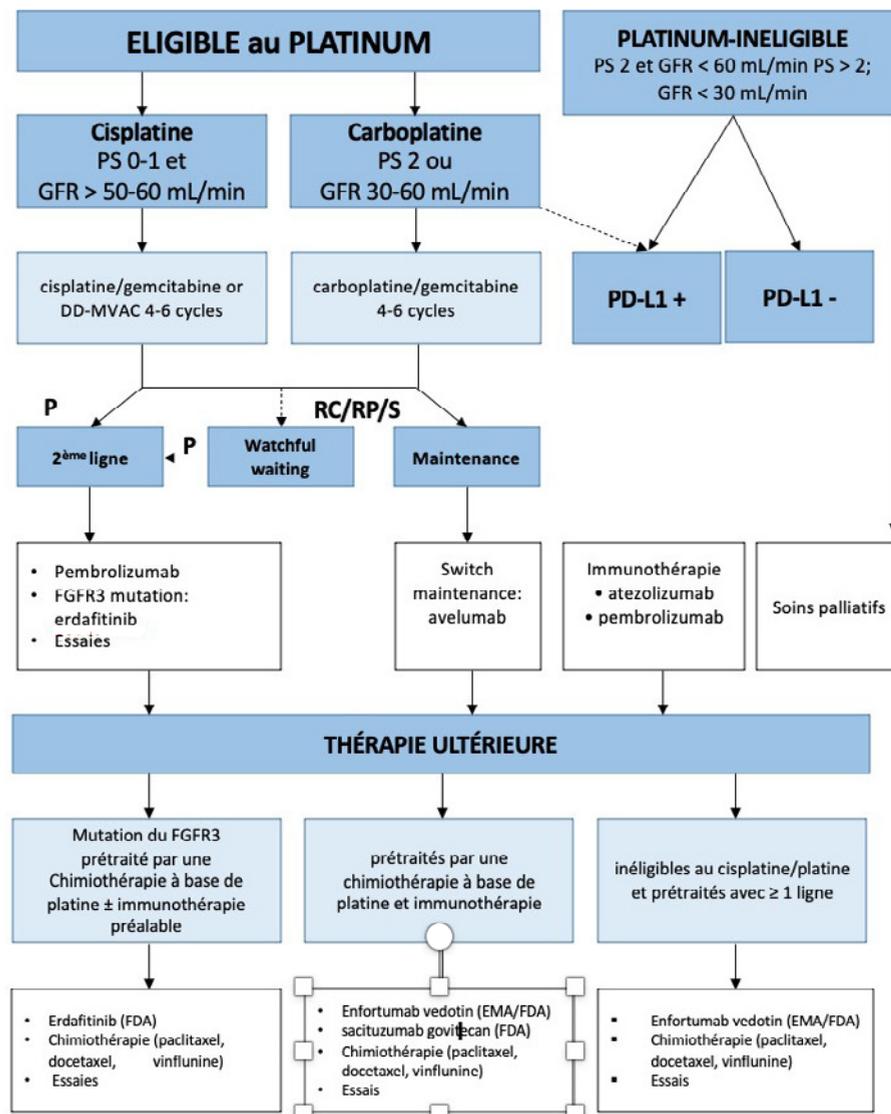
Conclusions	N.P
En première ligne, le PS et la présence ou l'absence de métastases viscérales sont des facteurs pronostiques indépendants pour la	1b
En deuxième ligne, les facteurs pronostiques négatifs sont : métastases hépatiques, PS > 1 et hémoglobine basse (< 10 g/dL).	1b
La chimiothérapie combinée contenant du cisplatine permet d'obtenir une survie médiane allant jusqu'à 14 mois, avec une DFS à long terme rapportée chez ~15% des patients présentant une maladie ganglionnaire et un bon PS	1b
La chimiothérapie à agent unique fournit des taux de réponse faibles et généralement de courte durée.	2a
La chimiothérapie combinée à base de carboplatine est moins efficace que la chimiothérapie à base de cisplatine en termes de réponse complète et de survie.	2a
Il n'existe pas de traitement standard défini pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au platine et présentant une TV avancée ou métastatique.	2b
La chirurgie post-chimiothérapie après une réponse partielle ou complète peut contribuer à la SSP à long terme chez des patients hautement sélectionnés	3
L'acide zolédronique et le dénosumab ont été approuvés pour le traitement de soutien en cas de métastases osseuses de tous les types de cancer, y compris la TV, car ils réduisent et retardent les événements liés au squelette.	1b
L'inhibiteur PD-1 pembrolizumab a été approuvé pour les patients dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine, sur la base des résultats d'un essai de	1b
L'enfortumab vedotin après une chimiothérapie antérieure à base de platine et une immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle a démontré un bénéfice significatif en termes de survie par rapport à la chimiothérapie.	1b
L'atezolizumab, inhibiteur de PD-L1, est approuvé pour les patients atteints de TV avancée ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine en cas d'expression élevée de PD-1 définie comme des cellules immunitaires infiltrant la tumeur couvrant > 5% de la surface tumorale en utilisant le test SP142.	1b

Recommandations	G.R
Traitement de première ligne pour les patients éligibles au platine	
Chez les patients inéligibles au cisplatine mais éligibles au carboplatine, utiliser l'association de carboplatine et de	
Chez les patients présentant une maladie stable, ou mieux, après une chimiothérapie de première ligne à base de platine, utiliser un traitement d'entretien avec l'inhibiteur PD-L1 avelumab.	
Traitement de première ligne pour les patients inéligibles au platine	
Envisager les inhibiteurs de points de contrôle pembrolizumab ou atezolizumab en cas d'expression élevée du PD-1.	
Traitement de seconde ligne	
Proposer le pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle, aux patients qui progressent pendant ou après une chimiothérapie d'association à base de platine pour une maladie métastatique.	
Traitement complémentaire après platine et immunothérapie	

Proposer le conjugué anticorps-médicament enfortumab vedotin en monothérapie aux patients atteints de TV avancée ou métastatique prétraités par le platine et l'immunothérapie.	
Proposer un traitement dans le cadre d'essais cliniques testant de nouveaux médicaments (par exemple le sacituzumab govitecan) ; ou dans le cas de patients présentant des altérations du FGFR3, des inhibiteurs de la tyrosine kinase du FGFR.	
Évaluer les altérations génétiques FGFR2/3 pour l'utilisation potentielle de l'erdafitinib chez les patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé après une chimiothérapie contenant du platine (y compris dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant du	



Diagramme pour la prise en charge du cancer urothélial métastatique.



RC = réponse complète ;
 DD-MVAC = dose dense de méthotrexate vinblastine doxorubicine cisplatine ;
 EMA = Agence européenne des médicaments ;
 EV = enfortumab vedotin ;
 FDA = US Food and Drug Administration ;

Qualité de la vie [170- 173].

Conclusions et recommandations pour la qualité de la vie

Conclusions	N.P
Par rapport aux témoins non cancéreux, le diagnostic et le traitement du TV ont un impact négatif sur la QoL.	2a
Il n'y a pas de différence distincte en matière de QoL globale entre les patients ayant subi une dérivation continente ou incontinente.	2a
Chez les patients atteints de TVIM traités par CR, la QoL diminue immédiatement après le traitement et revient au niveau de base 12 mois après l'opération.	1a
Les données sur la QoL sont comparables pour la CRRRA (avec une dérivation urinaire intracorporelle ou extracorporelle) et la CRO.	1b
Chez les patients atteints de TVIM traités par RT, la QoL globale diminue immédiatement après le traitement. Chez la plupart des patients, la QoL globale revient ensuite au niveau de base à 6 mois et se maintient à ce niveau jusqu'à 5 ans.	1b
Chez les patients atteints de TV avancée réfractaire au platine, le pembrolizumab peut être supérieur en termes de QoL par rapport à une autre ligne de chimiothérapie.	1b

Recommandations	G.R
Utiliser des questionnaires validés pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints d'une TVIM	
Discuter du type de dérivation urinaire en tenant compte des préférences du patient, des comorbidités existantes, des variables tumorales et des capacités d'adaptation.	



SURVEILLANCE

Surveillance des TVNIM

En raison du risque de récurrence et de progression, les patients atteints de TVNIM doivent être surveillés après le traitement. Cependant, la fréquence et la durée du suivi par cystoscopie et imagerie doivent refléter le degré de risque de chaque patient. En utilisant les groupes de risque des facteurs pronostiques de l'EAU pour les TVNIM ou d'autres modèles pronostiques pour des populations de patients spécifiques, les risques à court et à long terme de récurrence et de progression chez chaque patient peuvent être prédits et le calendrier de suivi adapté en conséquence [1, 2]. Cependant, les recommandations pour le suivi sont principalement basées sur des données rétrospectives et il y a un manque d'ECR étudiant la possibilité de réduire en toute sécurité la fréquence des cystoscopies de suivi.

Lors de la planification du calendrier et des méthodes de suivi, les aspects suivants doivent être pris en compte :

La détection rapide des progressions et des récurrences est cruciale et le pourcentage de tumeurs manquées doit être aussi bas que possible car un retard dans le diagnostic et le traitement peut mettre la vie en danger. Par conséquent, la meilleure stratégie de surveillance pour ces patients continuera à inclure des cystoscopies et des cytologies fréquentes.

La récurrence tumorale dans le groupe à faible risque est presque toujours de bas stade et de type LG/G1. Une petite récurrence papillaire Ta LG/G1 ne présente pas un danger immédiat pour le patient et une détection précoce n'est pas essentielle pour une thérapie réussie [3, 4] (NP : 2b). La fulguration de petites récurrences papillaires en ambulatoire pourrait être sûre [5] (NP : 3). De nombreux auteurs ont suggéré une surveillance active dans certains cas (NP : 3/2a).

La première cystoscopie après une RTUV à 3 mois est un indicateur pronostique important de la récurrence et de la progression [6] (NP : 1a). Par conséquent, la première cystoscopie doit toujours être réalisée 3 mois après la RTUV chez tous les patients atteints de tumeurs TaT1 et de CIS.

Dans les tumeurs à faible risque, le risque de récurrence après 5 années sans récurrence est faible (NP : 3). Par conséquent, dans les tumeurs à faible risque, après 5 ans de suivi, l'arrêt de la cystoscopie ou son remplacement par des méthodes moins invasives peut être envisagé. Dans les tumeurs à risque intermédiaire, élevé ou très élevé traitées de manière conservatrice, les récurrences après dix ans sans tumeur ne sont pas rares (NP : 3). Par conséquent, un suivi à vie est recommandé.

La stratégie de suivi doit refléter le risque de récurrence extravésicale (urètre prostatique chez l'homme et VUS chez les deux sexes).

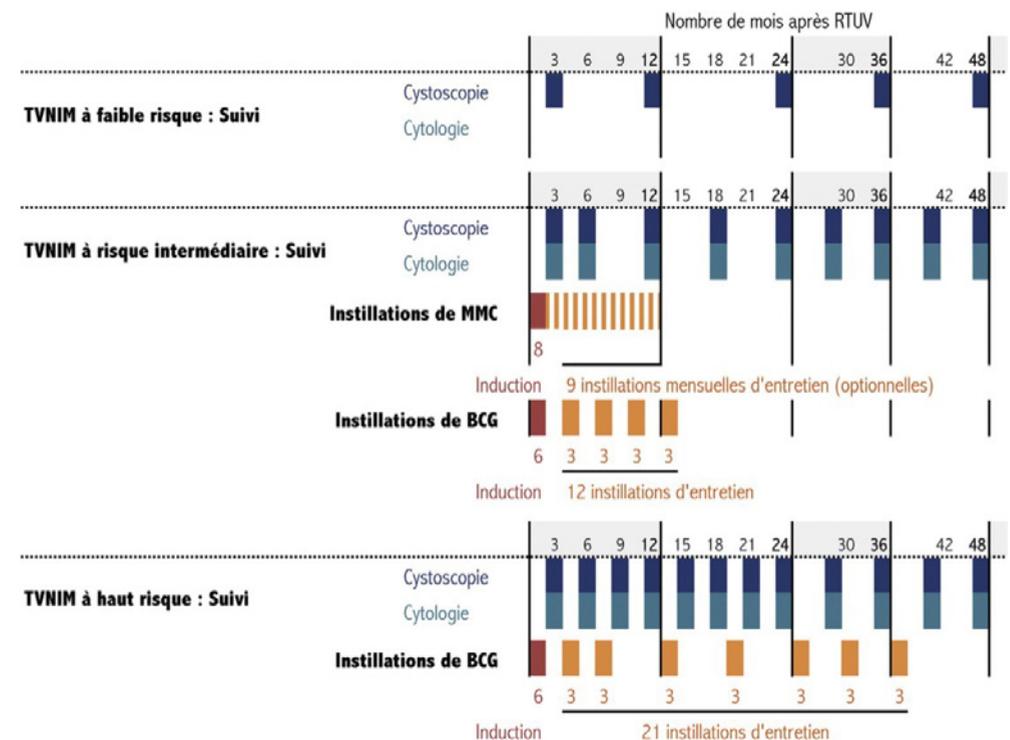
Le risque de récurrence de l'VUS augmente chez les patients présentant des tumeurs multiples et à haut risque (NP : 3).

Les nouvelles méthodes de visualisation des tumeurs peuvent avoir un rôle à jouer dans le suivi cystoscopique.

La stratégie repose sur la cystoscopie et la cytologie urinaire.

Dans l'état actuel des connaissances, aucun marqueur urinaire ne peut remplacer la cystoscopie au cours du suivi ou diminuer la fréquence des cystoscopies de manière systématique.

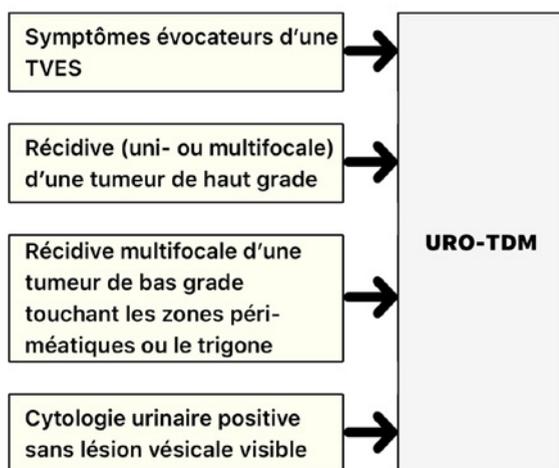
CALENDRIER DE TRAITEMENT ENDOVESICAL ET DE SUIVI DES TVNIM EN FONCTION DE LEUR GROUPE DE RISQUE



Schématisation de la périodicité du suivi clinique et paraclinique des TVNIM

Risque	Cystoscopie	Cytologie
Faible	<ul style="list-style-type: none"> • 3e et 12e mois puis • annuelle pendant 5 ans 	Non
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • 3e et 6e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans 	Oui
Elevé	<ul style="list-style-type: none"> • 3e et 6e 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

Indications Uro-TDM lors du suivi des TVNIM



SURVEILLANCE TVIM

1. Suivi dans le cancer de la vessie invasif musculaire

Un calendrier approprié pour la surveillance de la maladie devrait être basé sur le moment naturel de la récurrence ; sa probabilité et les sites de prédilection; la surveillance fonctionnelle après dérivation urinaire et les différentes options thérapeutiques disponibles [7]. Des nomogrammes ont été développés et validés en externe, mais leur utilisation plus large ne peut pas être recommandée jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles [8, 9]. Les protocoles de surveillance actuels sont basés sur des modèles tirés de séries rétrospectives uniquement. Il n'est pas possible de combiner ces données car la plupart des études rétrospectives utilisent différents schémas de traitement et techniques d'imagerie. Cependant, à l'heure actuelle, aucune donnée provenant d'essais prospectifs démontrant les avantages potentiels d'un dépistage précoce d'une récurrence et de son impact sur la SG n'est disponible [10].

2. Site des récurrences a) Récurrence locale

La récurrence locale a lieu dans les tissus mous du site chirurgical initial ou dans les ganglions régionaux. La cystectomie radicale (CR) contemporaine présente une probabilité de récurrence pelvienne de 5 à 15%, qui survient généralement au cours des 24 premiers mois, le plus souvent dans les six à dix-huit mois suivant la chirurgie. Cependant, des récurrences tardives peuvent survenir jusqu'à cinq ans après la CR. Les facteurs de risque décrits sont le stade pathologique, les ganglions, les marges positives, l'étendue du curage ganglionnaire et la chimiothérapie périopératoire [11]. Les patients ont généralement un mauvais pronostic après une récurrence pelvienne. Même avec un traitement, la survie médiane varie de quatre à huit mois après le diagnostic. Le traitement définitif peut prolonger la survie, mais fournit surtout une palliation significative des symptômes. La gestion de la multimodale implique généralement une combinaison de chimiothérapie, de radiothérapie et de chirurgie [4].

b) Récurrence à distance

Une récurrence à distance est observée chez jusqu'à 50% des patients traités par CR pour TVIM. Comme pour les récurrences locales, le stade pathologique et l'atteinte ganglionnaire sont des facteurs de risque [12]. La récurrence systémique est plus fréquente dans les maladies localement avancées (pT3 / 4), allant de 32 à 62%, et chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire (allant de 52 à 70%) [13]. Les sites les plus fréquents sont les ganglions, les poumons, le foie et les os. Près de 90% des récurrences à distance apparaissent au cours des trois premières années suivant la CR, principalement au cours des deux premières années, bien que la récurrence tardive soit décrite après plus de 10 ans. La survie médiane des patients traités par une chimiothérapie à base de platine est de 9 à 26 mois [14-16]. Cependant, une survie plus longue (28-33% à cinq ans) a été rapportée chez des patients présentant une maladie métastatique minime et subissant des métastectomies [17].



c) Récidives urothéliales

Après CR, l'incidence des nouvelles tumeurs de l'urètre était de 4,4% (1,3- 13,7%). Les facteurs de risque de tumeurs secondaires de l'urètre sont l'atteinte de l'urètre prostatique et du col de la vésical (chez les femmes). La néo-vessie orthotopique était associée à un risque significativement plus faible de tumeurs de l'urètre après une CR [18]. Il existe peu de données sur le suivi urétral, certains auteurs recommandant une surveillance de routine avec lavage urétral et cytologie urinaire et d'autres doutant de la nécessité d'une surveillance de routine de l'urètre. Cependant, le suivi de l'urètre masculin est indiqué chez les patients présentant un risque de récurrence urétrale. Le traitement est influencé par le stade local. Dans les CIS urétraux, les instillations de BCG ont un taux de réussite de 83% [19]. En cas de maladie invasive, une urétrectomie doit être réalisée si l'urètre est le seul site atteint et en cas de maladie métastatique, une chimiothérapie systémique est indiquée [4]. Les tumeurs des voies excrétrices supérieures surviennent dans 4 à 10% des cas et représentent les sites les plus fréquents de récurrence tardive [20]. La médiane est de 10 à 55 mois et 60 à 67% des patients décèdent d'une maladie métastatique [21]. Une méta-analyse récente a révélé que 38% des récurrences en TVES étaient diagnostiquées par des investigations de suivi, alors que dans les 62% restants, le diagnostic était basé sur les symptômes. Lorsque la cytologie urinaire était utilisée pendant la surveillance, le taux de détection primaire était de 7% contre 29,6% avec l'imagerie de haut appareil urinaire. La multifocalité multiplie par trois le risque de récurrence, tandis que les marges urétérales ou urétrales positives augmentent le risque de sept fois. La néphro-urétrectomie radicale peut prolonger la survie [22].

3. Calendrier de surveillance

Bien que, sur la base de peu de preuves, certains calendriers de suivi aient été suggérés, guidés par le principe selon lequel les récurrences ont tendance à survenir dans les premières années suivant le traitement initial. Un calendrier suggéré par le groupe de travail sur les directives EAU comprend un scanner (tous les six mois) jusqu'à la troisième année, suivi d'une imagerie annuelle par la suite. Les patients atteints de maladie multifocale, de TVNIM avec CIS ou de marges urétérales positives courent un risque plus élevé de développer une tumeur urinaire, ce qui peut se développer tardivement (> trois ans). Dans ces cas, la surveillance du haut appareil urinaire est obligatoire pendant le suivi. La TDM doit être utilisée pour l'imagerie du haut appareil urinaire [23]. Le temps exact pour arrêter le suivi n'est pas bien connu et un programme adapté aux risques a récemment été proposé, basé sur l'interaction entre le risque de récurrence et des facteurs de santé concurrents pouvant conduire à des recommandations individualisées et accroître la détection des récurrences. Les patients âgés et à très faible risque (ceux présentant une TVNIM ou un pT0 au rapport de cystectomie final) présentaient un risque concurrentiel plus élevé de mortalité par rapport à leur niveau de risque de récurrence.

Par ailleurs, les patients présentant une maladie localement avancée ou une atteinte ganglionnaire présentent un risque plus élevé de récurrence [24]. En outre, les implications pronostiques des différents sites de récurrence doivent être prises

en compte. Les récurrences locales et systémiques ont un mauvais pronostic et la détection précoce de la maladie n'influencera pas la survie [25]. Malgré cela, un calendrier de surveillance du cancer de la vessie adapté aux risques semble être judicieux et mérite une enquête plus approfondie.

4. Suivi des résultats fonctionnels et des complications

Outre la surveillance oncologique, les patients présentant une dérivation urinaire ont besoin d'un suivi fonctionnel. Des complications liées à la dérivation urinaire sont détectées chez 45% des patients au cours des cinq premières années de suivi. Ce taux augmente avec le temps et dépasse 54% après quinze ans de suivi. Par conséquent, un suivi à long terme des résultats fonctionnels est souhaitable. Les complications fonctionnelles sont diverses et comprennent : la carence en vitamine B12, l'acidose métabolique, la détérioration de la fonction rénale, l'infections urinaires, les lithiases, la sténose de l'anastomose urétéro- intestinale, les complications de la stomie chez les patients porteurs d'un conduit iléal, les troubles de la continence de la néo-vessie. Environ deux tiers des femmes ont besoin de cathétériser leur néo-vessie, tandis que près de 45% ne vidange pas spontanément [26]. Récemment, une augmentation de 21% du risque de fractures a également été décrite par rapport à l'absence de CR, en raison d'une acidose.

Schématisation de la périodicité du suivi clinique et paraclinique des TVIM

Après cystectomie

	Examens recommandés	Fréquence
Si pT2	•TDM TAP •Biologie*	•3 et 6 mois puis •Tous les 6 mois (pendant 2 ans) puis •Tous les 6-12 mois (à vie)
Si pT3-4 et/ou pN+	•TDM TAP •Biologie*	•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	•Urétroscopie	•Annuelle (5 ans)

*Hémogramme, NFS, créatinine, +/- B12, réserve alcaline.



Après traitement conservateur

	Examens recommandés	Fréquence
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)

TUMEURS RARES DE LA VESSIE [1-7]

Bien que les carcinomes urothéliaux représentent la majorité (environ 90-95%) des tumeurs de la vessie aux États-Unis, le cancer de la vessie englobe un large spectre de tumeurs malignes, y compris le carcinome épidermoïde (2-5%), l'adénocarcinome (0,5- 2%), carcinome à petites cellules (<1%) et autres histologies moins courantes. En raison de son incidence plus élevée, les carcinomes urothéliaux ont toujours fait l'objet de la plus grande attention, alors que d'autres types histopathologiques, ont été peu étudiés.

Le Carcinome Epidermoïde de Vessie

L'incidence mondiale du carcinome épidermoïde diminue. L'inflammation chronique est le principal facteur prédisposant au carcinome épidermoïde, les autres sont l'infection, la schistosomiase, et l'utilisation de cyclophosphamide.

Il existe deux types carcinome épidermoïde vésicaux dans le monde: à schistosomiase ou non bilharzien

- CE à schistosomiase: On le retrouve surtout au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Il est l'apanage de la cinquième décennie. On le retrouve dans 19% des cas avec des métastases ganglionnaires. C'est souvent un stade avancé mais de grade inférieur.
- CE non bilharzien: On le retrouve surtout en Europe et en Amérique du Nord. Il est l'apanage de la 7ème décennie. On le retrouve dans 5 à 10%, des cas avec des métastases ganglionnaires. C'est rarement un stade avancé mais de grade supérieur.

En raison de la rareté de la maladie, il existe un manque de preuves de niveau I guidant la gestion du carcinome épidermoïde. La CR reste le traitement standard du carcinome épidermoïde, bien que les récurrences locales soient courantes. Compte tenu des progrès récents en radiothérapie et des études antérieures suggérant de meilleurs résultats avec la radiothérapie, le rôle des rayonnements néoadjuvants / adjuvants devrait être réévalué.

La chimiothérapie quelle soit néoadjuvante (NAC) ou adjuvante (AC) n'a pas montré d'intérêt dans le traitement du carcinome épidermoïde vésicale. Le PTI (ifosfamide, paclitaxel, cisplatine) est le seul schéma posologique évalué de manière prospective, mais les résultats étaient décevants.

L'immunothérapie avec de nouveaux agents ciblant PD-1 et PD-L1 peut également améliorer les résultats cliniques. Compte tenu de la rareté des histologies non urothéliales, le carcinome épidermoïde doit être inclus dans les essais cliniques utilisant l'immunothérapie, car la réponse tumorale est indépendante de l'emplacement de la tumeur primitive et de l'histologie. L'utilisation de biomarqueurs en conjonction avec les pronostiqueurs pathologiques classiques tels que le stade, le grade, les ganglions et l'envahissement Lympho- Vasculaire peut également améliorer le pronostic et orienter les approches de traitement multimodal à l'ère de la médecine personnalisée.

L'adénocarcinome de vessie

Il représente moins de 2% des tumeurs infiltrantes de vessie. Les facteurs de risque sont l'infection urinaire chronique et l'extrophie vésicale. Il est plus fréquent dans les zones d'endémie de bilharziose urinaire.

Il siège fréquemment au niveau du dôme de la vessie, en l'absence d'extension extra- vésicale. L'un des rares cas de cancer de la vessie dans lequel la cystectomie partielle est acceptable sur le plan oncologique, mais la solution consiste à inclure la résection en bloc de l'ouraque et de l'ombilic (ombilectomie). Sinon, une chimiothérapie à base de 5-FU peut être proposée.

Dans tous les cas, il est indispensable de rechercher une origine primitive digestive (problème de primitif ou secondaire). Les localisations au niveau du dôme et la paroi antérieure de la vessie sont considérées comme étant d'origine ouraquienne. Quand il se développe à partir de cystite glandulaire ou d'une exstrophie, il est alors localisé de préférence dans le trigone ou la paroi postérieure. Un adénocarcinome d'origine bilharzienne a un pronostic sombre.



Pour les maladies récurrentes, les schémas de chimiothérapie sont similaires à ceux du Carcinome Epidermoïde.

- Gemcitabine + 5FU + leucovorine + cisplatine (GEM-FLP)
- 5FU+oxaliplatine (FOLFOXmodifié)
- ITPIfosfamide,Paclitaxel,cisplatin

Le cancer de vessie à petites cellules et/ou à cellules neuroendocrines

Le cancer à petites cellules et/ou neuroendocrines a un mauvais pronostic. Le traitement repose sur la chimiothérapie systémique à base de cisplatine :

- Seule en cas de métastases systémiques
- Associée à une chirurgie d'exérèse en cas de tumeur localisée.

Le carcinome Sarcomatoïde

Lors du diagnostic, la tumeur est souvent à un stade avancé. En outre le carcinome est de mauvais pronostic.

Aucun traitement de référence ne peut être proposé, même si quelques survies à long terme ont été observées par la cystectomie totale, qui est parfois associée à la radiothérapie externe.

APPROCHE QUALITÉ, APPLICABILITÉ

A. Parcours du patient

Les besoins des patients non comblés en lien avec le cancer de la vessie ont été répartis en fonction de quatre périodes dans le parcours du patient : au début, lors de l'apparition des signes et symptômes (avant le diagnostic), du diagnostic au traitement, pendant le traitement et après le traitement : la « nouvelle vie normale ».

1. Avant le diagnostic

Le principal besoin non comblé de la phase précédant le diagnostic est le désir d'un meilleur soutien pour faire face aux répercussions émotionnelles de l'incertitude présente pendant la période d'attente des examens ou des résultats des examens. Une longue période d'attente augmente grandement le stress de nombreux patients.

2. Moment du diagnostic/avant le traitement

Les patients ont reçu un diagnostic de cancer et ne sont pas nécessairement en mesure de faire la distinction entre TVNIM et TVIM et de saisir les ramifications de cette distinction. Peu importe l'ampleur de la maladie, les répercussions émotionnelles d'un diagnostic de cancer peuvent être les mêmes.

3. Pendant le traitement

Souvent les patients ne bénéficient pas d'information concernant le plan de suivi de leur traitement, y compris ce qu'ils doivent surveiller avant leur rendez-vous suivant. Les équipes de traitement doivent être en mesure de comprendre les répercussions du plan de traitement sur la vie professionnelle et familiale de leurs patients, dont les conséquences financières des déplacements et des dépenses liés au traitement, ainsi que les arrêts de travail. Cet aspect concerne particulièrement les patients vivant en région rurale, qui vivent plus loin du centre où ils reçoivent leur traitement.

4. Vivre avec le cancer de la vessie (la « nouvelle vie normale »)

Les besoins non comblés perçus dans cette phase de la maladie sont surtout propres à des situations particulières du patient. Pour ceux qui subissent une cystectomie radicale, les sources d'inquiétudes incluent le soutien émotionnel et la valeur potentielle des soins par un psychologue, une discussion autour de l'exercice physique, de la fonction sexuelle (question soulevée plus souvent par les femmes que par les hommes) et de l'alimentation. Parmi les femmes qui subissent une ovariectomie et une hystérectomie, il faut aussi discuter de l'adaptation aux fluctuations hormonales et émotionnelles. Il est important d'assurer un soutien aux aidants, y compris concernant la façon de mieux vivre avec le patient et de lui offrir du soutien.



Les patients font état de préoccupations similaires, soit un manque d'information concernant les problèmes fréquents comme les fuites, les soins à apporter à la stomie, les problèmes intestinaux, la douleur, le manque de sommeil pendant la phase d'expansion du sac et la prise en charge de l'accumulation de mucus.

Finalement, pour les patients atteints de cancer métastatique les dépenses liées à certains traitements est la principale source d'inquiétude.

B. Les indicateurs de qualité liés au cancer de la vessie

Les objectifs de l'initiative d'évaluation normalisée de la qualité des soins sont de faire le suivi du rendement et de l'impact subséquent sur les résultats cliniques dans l'ensemble du système de santé et de quantifier la conformité aux meilleures pratiques et fournir des données pour l'établissement de valeurs de référence et l'amélioration de la qualité. Nous anticipons que la mesure du rendement pour les indicateurs courants de la qualité des soins liés au cancer de la vessie favorisera l'avancement des normes de pratique et la comparaison du rendement entre provinces dans une optique d'amélioration des soins, et incitera au partage des meilleures pratiques

Les indicateurs de qualité liés au cancer de la vessie

- Volume annuel de cystectomies radicales par chirurgien effectuant cette intervention (structure);
- Délai entre la cystoscopie et la RTUV;
- Délai entre la RTUV et le rapport du pathologiste
- Pourcentage de patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante qui ont subi une cystectomie radicale dans les six mois suivant la dernière RTUV (processus);
- Chez les patients atteints de TVNIM à risque élevé, pourcentage ayant reçu un traitement d'induction intravésicale par le bacille de Calmette- Guérin (BCG) et au moins un an d'injections d'entretien
- Chez les patients atteints de TVIM, pourcentage qui ont reçu un traitement définitif à visée curative (cystectomie radicale ou radiothérapie)
- Pourcentage de patients ayant subi une lymphadénectomie suffisante, définie comme l'ablation d'au moins 14 ganglions (processus);
- Pourcentage de patients atteints de TVIM aiguillés vers un oncologue médical avant toute intervention chirurgicale, afin d'évaluer la possibilité d'une chimiothérapie néoadjuvante
- Pour les patients atteints de TVIM qui reçoivent une chimiothérapie néoadjuvante, pourcentage qui ont suivi un minimum de trois cycles de traitement d'association à base de cisplatine
- Pourcentage de patients porteurs de métastases à qui on a offert un traitement par voie générale de deuxième intention après la chimiothérapie de première intention

- Pourcentage de patients atteints de TVIM qui ont subi une RTUV et qu'on a aiguillé vers un radio-oncologue avant toute intervention chirurgicale, afin d'évaluer la possibilité d'une radiothérapie
- Pourcentage de patients avec marges positives dans les tissus mous lors de la cystectomie radicale
- Pourcentage de patients décédés dans les 90 jours après la cystectomie

C. Système marocain d'information sur le cancer de la vessie (SMICV)

Le SMICV serait un système prospectif d'information et une base de données qui recueillera de l'information anonymisée sur les tendances actuelles en matière de traitement du cancer de la vessie et de résultats pour les patients dans les centres de santé universitaires au Maroc. Il fournira des informations à jour sur tous les aspects des soins aux patients, des données démographiques, histologiques et de stadification au traitement, aux complications et à la survie.

Le SMICV aurait comme objectif entre autres, de saisir des données complètes et prospectives sur tous les patients atteints de cancer de la vessie aux fins suivantes :

- Évaluer les résultats des patients atteints de cancer de la vessie au Maroc
- Cerner les différences dans le traitement du cancer de la vessie dans les différentes régions marocaines;
- Repérer les forces et les faiblesses dans la prise en charge du cancer de la vessie au Maroc dans le but de créer des programmes d'amélioration de la qualité;
- Comprendre les besoins régionaux à combler en vue de fournir des soins appropriés aux patients atteints de cancer de la vessie;
- Appuyer la création de centres d'excellence pour la recherche sur le cancer de la vessie;
- Comprendre l'impact des stratégies thérapeutiques novatrices sur les résultats des patients atteints de cancer de la vessie.

D. Les centres d'expertise sur le cancer de la vessie

Il faut distinguer deux catégories de centre d'expertise: à savoir ceux ayant à la fois une expertise clinique et académique avec un personnel dédié aux soins, à l'innovation clinique et à la recherche liées au cancer de la vessie et ceux ayant une expertise surtout clinique.

Les soins cliniques interdisciplinaires intégrés dans un milieu clinique commun sont chose rare au Maroc. Il a donc été recommandé que ce critère soit plus inclusif reposant sur la disponibilité d'une équipe de professionnels de la santé vouée au cancer de la vessie, incluant un ou plusieurs des éléments suivants :

- Uro-oncologue
- Radio-oncologue



- Oncologue médical
- Pathologiste en génito-urologie
- Radiologue en génito-urologie
- Infirmière praticienne, navigatrice ou infirmière pivot
- Chirurgie plastique, colorectale, vasculaire et gynécologique avec expertise en reconstruction
- Soins intensifs
- Radiologie interventionnelle
- Imagerie avancée (IRM, TEP)
- Traitement de la stomie
- Psychologie clinique/sexologie
- Travail social
- Soins de soutien et soins palliatifs

Le processus d'amélioration des soins liés au cancer de la vessie ne se limiterait pas à aiguiller les patients vers des centres d'expertise à grand volume, mais pourrait également inclure la création de nouveaux réseaux locaux et l'amélioration des soins dans un centre de faible volume existant ou l'établissement d'un nouveau centre d'expertise à grand volume.

PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

L'incidence de la tumeur de vessie, est beaucoup moins fréquente chez l'enfant. [1]

Le rhabdomyosarcome (tumeur mésoenchymateuse) est la tumeur la plus fréquente dans la population pédiatrique.

Il représente 5 à 8% des tumeurs malignes solides et 60 à 70% des tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'enfant. [2]

D'autres tumeurs beaucoup plus rares peuvent affecter la vessie chez l'enfant et comportent essentiellement les pseudotumeurs inflammatoires, les

néoplasmes des muscles lisses (leiomyome, leiomyosarcome), les polypes fibroépithéliaux et les malformations vasculaires.

Le but principal du traitement des rhabdomyosarcomes (RMS) est d'obtenir un contrôle local de la tumeur. En effet, l'évolution de ces tumeurs, lorsqu'elles ne sont pas métastatiques au diagnostic, est dominée par le risque de récurrence locale.

Ceci explique la place prépondérante de la chirurgie et de l'irradiation, la chimiothérapie ayant pour rôle de faciliter le traitement local plus que de prévenir les métastases.

Le traitement comporte trois volets essentiels:

- La chimiothérapie - La chirurgie
- La radiothérapie

1. Le control systémique : Chimiothérapie

Les RMS sont des tumeurs extrêmement chimiosensibles.

Actuellement, la plupart des rhabdomyosarcomes sont traités par chimiothérapie première afin de diminuer la tumeur localement et de limiter, donc, le geste chirurgical ou la radiothérapie complémentaire.

Les principaux médicaments efficaces pour le rhabdomyosarcome sont la vincristine, l'actinomycine D, la cyclophosphamide, l'ifosfamide, les anthracyclines, les sels de platine, le melphalan, les épipodophyllotoxines (VP16 et VM26). Ces médicaments sont toujours employés en association.

2. Le control local

Le traitement local des RMS est le plus souvent indispensable mais 17% des RMS de la vessie sont guéris sans traitement local (rémission complète après la chimiothérapie)



Pour cette localisation on réalise le plus souvent une biopsie chirurgicale tout en essayant d'obtenir suffisamment de matériel pour l'étude histologique, immunohistochimique et la cytogénétique.

a. Chirurgie :

Résection initiale :

- Elle est réalisée par voie transurétrale (cystoscopie).
- Elle devrait être faite en cas de très petites tumeurs surgissant dans le

dôme de la vessie, loin du trigone. [3]

- Chirurgie conservatrice :

Elle est alors réalisée si la tumeur est localisée au dôme, elle ne peut être envisagée lorsque la tumeur est persistante au niveau des uretères ou très proche du col ou descendant bas dans l'urètre. [4]

Chirurgie radicale : [5]

Elle est réalisée en cas d'échec de la cystectomie partielle (chirurgie conservatrice)

Elle doit être envisagée lorsque :

- La cystectomie partielle ne peut être complétée
- L'imagerie à 15 ou 30 semaines montre que la tumeur grandit
- Une tumeur très envahissante localement, notamment au niveau de l'urètre Elle comprend une cystectomie totale avec un curage des ganglions lymphatiques rétro péritonéaux envahis

En cas de résection radicale de la vessie, on préfère réaliser dans ce premier temps de traitement, une dérivation urinaire non continente et envisager dans un second temps, à distance après la guérison, une dérivation urinaire continente.

b. La radiothérapie :

Le but de la radiothérapie, associée ou non à la chirurgie, mais toujours après chimiothérapie première, est d'obtenir le contrôle local. D'une manière générale on tentera de prévenir toute récurrence locale tout en limitant les séquelles fonctionnelles.

Les tumeurs d'histologie standard complètement réséquées ne nécessitent pas d'irradiation. La radiothérapie n'est utilisée que si la réponse clinique à la chimiothérapie est incomplète.

c. La curiethérapie :

La curiethérapie en cancérologie pédiatrique a fait l'objet de rares publications,

le plus souvent limitées à des institutions spécialisées. Les techniques rapportées, les modalités de la curiethérapie (à bas débit de dose, à haut débit de dose, à débit pulsé), les doses et les indications varient en fonction des centres.

PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les tumeurs de vessie découvertes lors de la grossesse sont rares, une vingtaine de cas ont été décrit [1-2].

La résection transurétrale de la tumeur est le traitement de choix, même en période de grossesse [3-4].

Aucun cas de complication fœtale de la résection par un bistouri monopolaire n'a été rapporté dans la littérature. En revanche, le système bipolaire pourrait entraîner moins de complications.

Dans l'électrochirurgie monopolaire classique, le courant électrique circule vers le tissu en provoquant une élévation de la température qui peut atteindre 400°C. Cette température extrêmement élevée peut causer des dommages tissulaires collatéraux, parfois à distance de l'endroit voulu.

Pour minimiser les répercussions sur le fœtus, il est possible d'utiliser un bistouri bipolaire qui coupe à 40-70°C, en utilisant du sérum physiologique. De plus, l'utilisation du sérum salé pourrait diminuer le réflexe obturateur lors de la résection [5].



PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT EN CAS DE CO-INFECTIONS

Spécificité VIH :

Le statut VIH seul ne devrait pas être un critère de prise de décision concernant une intervention chirurgicale, quelle que soit la procédure.

- Tous les patients chirurgicaux doivent être traités avec les précautions universelles standard.
- L'état de santé général (p. ex. dysfonctionnement des organes, état nutritionnel) s'est révélé être un prédicteur plus fiable du résultat chirurgical que le nombre de lymphocytes T CD4+ ou la charge virale chez les PWH. Les données montrant qu'un faible nombre de lymphocytes T CD4+ sont associés à un pronostic plus sombre sont incohérentes et il n'a pas été démontré de manière concluante que la suppression virale améliore les résultats chirurgicaux [1-5]. Il n'y a pas de valeurs de laboratoire préopératoires ou postopératoires supplémentaires nécessaires spécifiques à PWH au-delà du bilan et du suivi normaux d'un patient chirurgical.
- Résultats chirurgicaux :

La chirurgie chez les PWH pour les tumeurs malignes courantes (p. ex., cancer de la prostate, cancer du côlon) est sans danger et devrait faire partie de la prise en charge du cancer, comme indiqué [6-7].

Les données démontrent que les résultats cliniques, la durée du séjour et les complications sont similaires entre les PWH et les patients séronégatifs pour la plupart des interventions chirurgicales [8-9].

Une étude portant sur des PWH ayant nécessité une laparotomie n'a révélé aucun risque accru de complications de la plaie [10].

Les données de la chirurgie anorectale pour les maladies bénignes (par exemple, les hémorroïdes, les fistules) suggèrent qu'il peut y avoir des problèmes de retard de cicatrisation chez les PWH, en particulier si le nombre de lymphocytes T CD4+ est < 50 cellules/ μ L [11]. Cependant, d'autres rapports démontrent que les PWH qui subissent une chirurgie anorectale cicatrisent normalement [12].

Autres Co-infections :

Il n'y a pas à notre connaissance de recommandation sur la particularité du traitement en cas de co-infection cancer vessie et hépatite C ou tuberculose. Mais l'association est possible. Le traitement de la tuberculose est recommandé avant le traitement spécifique. Ces cas doivent être discutés au cas par cas en RCP. Pour l'association hépatite C et cancer de vessie l'attitude dépendra du statut hépatique et viral. Le traitement antiviral est toujours de mise. Une atteinte hépatique bien compensée ne contre indique pas le geste thérapeutique par contre une insuffisance hépatique peut représenter une impasse thérapeutique.



ACTES CITÉS AU NIVEAU DU TEXTE DES RÉFÉRENTIELS ET NOMENCLATURES EN VIGUEUR

Pour la chirurgie :

GESTES		CODE	K
Sondage		K500	5
Chimiothérapie anticancéreuse dans le cadre d'une structure à compétence carcinologique : perfusion courte («bolus»), par séance		C568	15
Néphrostomie		K308	80+30
Electrocoagulation endoscopique pour tumeurs vésicales la première séance chez la femme		K110	50+30
Electrocoagulation endoscopique pour tumeurs vésicales la première séance chez l'homme et l'enfant		K111	60+30
Electrocoagulation endoscopique pour tumeurs vésicales les séances suivantes (maximum 3 dans 12 mois) chez la femme		K112	20
Electrocoagulation endoscopique pour tumeurs vésicales les séances suivantes (maximum 3 dans 12 mois) chez l'homme et		K113	30
Résection endoscopique pour tumeurs vésicales avec examen anatomo-pathologique		K114	80+30
Exérèse par cystectomie partielle d'une tumeur vésicale avec examen anatomo-pathologique		K506	120+60
Cystectomie totale	Avec abouchement des uretères à la peau	K507	200+90
	Avec réimplantation des uretères dans l'intestin	K508	250+110
	Avec remplacement par greffon intestinal	K509	300+150

Pour la chimiothérapie :



Grille n°12 :

Forfait de la pose et de l'ablation de la chambre implantable

Eléments du forfait	Tarif en DHs
<ul style="list-style-type: none"> • Honoraires du médecin • Actes médicaux. • Soins infirmiers • Majoration de nuit, jours fériés et week-end • Consommable médical • Chambre implantable • Pharmacie • Radiologie de contrôle <p>Observation : Forfait comprenant pose et ablation de la chambre implantable.</p>	7 000,00





المملكة المغربية
 ROYAUME DU MAROC

**Modification de la Grille n°5 :
 Revalorisation du forfait d'une séance de chimiothérapie**

Eléments du forfait	Tarif en DHs
<ul style="list-style-type: none"> Honoraires du médecin Actes médicaux Soins infirmiers Majoration de nuit, jours fériés et week-end Consommable médical et solutés Séjour. <p>Observations :</p> <ul style="list-style-type: none"> Forfait / séance Sont facturés en sus : <ul style="list-style-type: none"> Sang et dérivés Les actes de biologie et de radiologie <p>Avec accord préalable :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les actes médicaux d'exploration et de spécialité <p>NB :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les médicaments doivent figurer sur la demande de prise en charge et doivent être fournis par le centre d'oncologie. Le remboursement de la pharmacie sera conforme à la liste des médicaments admis au remboursement, justifié par la liste des médicaments prescrits au vu du prix hospitalier. 	1 000,00

AMO - Avenant n° 2 à la Convention Nationale Page 8 sur 19

Pour la radiothérapie :

**Grille n°13:
 Forfaits de radiothérapie par type de localisation**

Organe	Tarif en DHs
Prostate (non conformationnelle)	26 150,00
Prostate (conformationnelle)	30 600,00
Sein-conservateur	250200,00
Sein-postopératoire	20 000,00
ORL	210600,00
Orbite	140800,00
Cavum	27 500,00
Tum. cérébrale/ leucémie	19 480,00
Métastases	32 000,00
Testicule (loc)	32 000,00
RT sous diaphragme	32 000,00
RT sus diaphragme	32 000,00
Poumon-oesophage	24 000,00
Abdomen-pelvis	22 770,00
Vulve-canal anal	12 200,00
Nevrax	30 230,00
T.cutanée	12 200,00
Castration	3 730,00
Os- parties molles	25 000,00



LEXIQUE DES ABBREVIATIONS

AZ : Acide Zolédronique
BG : Bas Grade
BCG : Bacille Calmette-Guérin
CE : Carcinome épidermoïde
CIS : Carcinome in situ
CM : Centimètre
CNA : Chimiothérapie néoadjuvante
CR : cystectomie radicale
CRO : cystectomie radicale ouverte
CRRA : cystectomie radicale robot assistée
CU : Carcinome urothelial
CUETO : Club Espagnol d'Urologie et du traitement oncologique
EBRT : Radiothérapie par faisceau externe
ECBU : Examen Cyto-bactériologique des Urines
ECHO : Echographie
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
ECR : Essai contrôlé randomisé
EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer
GC : Gemcitabine/Cisplatine
GG : Ganglion
G.R : Grade de Recommandation
GUCG : Groupe cancer génito-urinaire
HG : Haut Grade
ILV : Infiltration Lympho-Vasculaire
IPOP : Instillation intra vésicale post-opératoire immédiate
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LND : Lymphadénectomie
M-CAVI : Méthotrexate Carboplatine Vinblastine
MMC : Mitomycine C

MVAC : Méthotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine
N.P : Niveau de Preuve
MIN : Minute
ML : Millilitre
MM : Millimètre
PCG : Paclitaxel, Cisplatine et Gemcitabine
PET : Tomographie par émission de positons
PS : Performance status
PUC carcinome urothelial pur
QoL : Qualité de vie
RMS : Rhabdomyosarcome
RS : Revue systématisée
RT : Radiothérapie
RTUV : Résection trans-urétrale de la vessie SRE événements liés au squelette
TDM : Tomodensitométrie
TEV : Thromboembolie veineuse
TMT : Thérapie trimodale
TRO : Taux de réponse objective
VUS : Voies urinaire supérieures



BIBLIOGRAPHIE

EPIDEMIOLOGIE

1. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10.
2. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015.
3. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
4. Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59.
5. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
6. Rapport d'incidence du cancer au niveau de la région du grand casablanca pour la période 2008 - 2012. Édition 2016. https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
7. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
8. Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893.
9. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
10. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
11. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
12. Laaksonen, M.A., et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*, 2020. 146: 874.

13. Bjurlin, M.A., et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 766.
14. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.
15. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.
16. Koutros, S., et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*, 2020. 135: 105346.
17. Egbers, L., et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2015. 136: 1117.
18. Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, 2014. 135: 335.
19. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*, 2016. 25: 1203.
20. Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: 1499.
21. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2016. 31: 811.
22. Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0159115.
23. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
24. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
25. Koutros, S., et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer*, 2018. 143: 2640.
26. Zhang, Y., et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ*, 2020. 370: m2942.
27. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504.
28. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2015. 24: 508.



29. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136.
30. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 2017. 8: 33990.
31. Rossi, M., et al. Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2019. 30:527.
32. Witlox, W.J.A., et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*, 2020. 59: 287.
33. Jochems, S.H.J., et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*, 2020. 147: 2091.
34. Tuccori, M., et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016. 352: i1541.
35. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018. 143: 3071.
36. Hunter T. Oncoprotein networks. *Cell*; 1997; 88: 333-46
37. Billerey C., Chopin D., Aubriot-Lorton M.H., Ricol D., Gil Diez de Medina S., Van Rhijn B., Bralet M.P., Lefrere-Belda M.A., Lahaye J.B., Abbou C.C., Bonaventure J., Zafrani E.S., van der Kwast T., Thiery J.P. and Radvanyi F. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol*; 2001; 158: 1955-9.
38. Chopin D., Cappellen D., Fradvanyi F., Gattegno B. Tumeurs Superficielles de la Vessie *Prog Urol*, 2001, 11, 5, 877-92

SYSTÈMES DE CLASSIFICATION ET DE STADIFICATION PATHOLOGIQUES

1. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
2. Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 431.
3. Van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*, 2012. 61: 378.
4. Moch, H., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France

5. Compérat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 196.
6. Andersson, M., et al. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol*, 2021. 55: 263.
7. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130.
8. Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., A.F. Sauter G, Amin M, et al. Eds. 2004, IARCC Press: Lyon.
9. Veskimäe, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
10. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 457.
11. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.
12. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int*, 2019. 123: 11.
13. D, D.A., et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol Oncol*, 2018. 36: 239.e1.

DIAGNOSTIC

1. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology’s appropriateness criteria. *Am Fam Physician*, 2008. 78: 347.
2. Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014. 23: 863.
3. Trinh, T.W., et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 663.
4. Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.



5. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294.
6. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12.
7. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25.
8. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53.
9. Karakiewicz, P.I., et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2006. 97: 997.
10. Rosenthal D.L. et al. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2016, Springer, Zwitserland.
11. Meilleroux, J., et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*, 2018. 126: 430.
12. Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol*, 2004. 57: 365.
13. Soria, F., et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2018. 36: 1981.
14. Liem, E., et al. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Guérin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Urol*, 2020. 203: 283.
15. Roupret, M., et al. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. *J Urol*, 2020. 204: 685.
16. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.
17. Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*, 2017. 26: 625.
18. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.

19. Berajoui, M.B., et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation “Bag Squeeze” to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol*, 2020. 204: 1012.
20. Gunendran, T., et al. Does increasing hydrostatic pressure (“bag squeeze”) during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. *Urology*, 2008. 72: 255.
21. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Linares Espinós E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle- invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):82-104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055. Epub 2020 Apr 29.
22. Teoh, J.Y., et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*, 2020. 78: 546.
23. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76.
24. Hurle, R., et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology*, 2016. 90: 126.
25. Taoka, R., et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle- invasive bladder cancer. *Int J Urol*, 2021. 28: 727.
26. Mariappan, P., et al. Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland’s Quality Performance Indicators Programme. *Eur Urol*, 2020. 78: 520.
27. Bebane, S., et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for T1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol*, 2021.
28. Jancke, G., et al. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*, 2014. 48: 276.
29. Wettstein, M.S., et al. Association between surgical case volume and survival in T1 bladder cancer: A need for centralization of care? *Canadian Urol Ass J*, 2020. 14: E394.
30. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 1428.



31. Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
32. Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*, 2015. 47: 306.
33. Planelles Gomez, J., et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol*, 2017. 31: 674.
34. Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1325.
35. Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J Urol*, 2003. 170: 2241.
36. Sari Motlagh, R., et al. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2021. 127: 143.
37. van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.
38. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*, 2009. 16: 293.
39. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
40. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
41. Brant, A., et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2019. 37: 2683.
42. Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005. 48: 53.
43. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.

44. Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
45. Rolevich, A.I., et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2017. 35: 745.
46. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 98.
47. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506
48. Liem, E., et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 81.
49. Howard, J.M., et al. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*, 2021. 35: 647
50. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 925.
51. Elsayy, A.A., et al. Diagnostic performance and predictive capacity of early urine cytology after transurethral resection of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective study. *Urol Oncol*, 2020. 38: 935.e1.
52. Elsayy, A.A., et al. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. *Urol Oncol*, 2021. 39: 437.e11
53. Eroglu, A., et al. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*, 2020. 25: 698.
54. Gordon, P.C., et al. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 650.
55. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*, 2018. 36: 1621.



56. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2016. 118: 44.
57. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721.
58. Burger, M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*, 2013. 64: 846.
59. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760
60. Kassouf, W., 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.
61. Kates, M., et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2016. 34: 532.e1.
62. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113.
63. Grignon D., et al. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide, 1st Edition. 2018, International Collaboration on Cancer Reporting: Sydney, Australia.
64. ICCR. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8). 2019. [Access date: March 2022].
65. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. 2017, Cham, Switzerland.
66. Amin, M.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 93.
67. Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1140.
68. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74:294.
69. Del Giudice, F., et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. *Eur Urol*, 2020. 77: 101

70. Metwally, M.I., et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. *Eur Radiol*, 2021. 31: 6949.
71. Kundra, V., et al. 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.
72. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47: 827.
73. Vind-Kezunovic, S., et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18) F-fluorodeoxyglucosePositron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 90.
74. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.
75. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363
76. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.
77. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335.
78. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.
79. Girvin, F., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057.
80. Heidenreich, A., et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patientsundergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meetingof the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*, 2010. 85: 1.
81. Braendengen, M., et al. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1996. 77: 36.
82. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251.
83. Lauenstein, T.C., et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*, 2004. 233: 139.



84. Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33.
85. Yang, Z., et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann Nucl Med*, 2012. 26: 571.
86. Maurer, T., et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 1031.
87. Kozikowski, M., et al. Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2021.
88. Marandino, L., et al. [18F]Fluoro-Deoxy-Glucose positron emission tomography to evaluate lymph node involvement in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant pembrolizumab. *Urol Oncol*, 2021. 39: 235.e15.
89. Necchi, A., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 636.

PRÉDIRE LA RÉCURRENCE ET LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET MARQUEURS TUMORAUX

1. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021: 480.
2. Sylvester, R.J., 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.
3. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 2016. 34: 173.
4. Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*, 2011. 60: 423.
5. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2016. 69: 60.

6. Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 74.
7. Voskuilen, C.S., et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 1226.
8. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*, 2018. 36: 1621.
9. Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313
10. Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. *Urol Ann*, 2011. 3: 119.
11. Vartolomei, M.D., et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 389.
12. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499.
13. Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: longterm results. *J Urol*, 2000. 163: 68.
14. Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette- Guerin without maintenance. *J Urol*, 2002. 167: 2408.
15. Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008. 15: 309.
16. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
17. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685.
18. Kimura, S., et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2019. 201: 46.
19. Oszwald, A., et al. Pathological reporting of cystectomy lymph nodes: a retrospective analysis of experience in Paris. *World J Urol*, 2021. 39: 4029.
20. Kamoun, A., et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2020. 77: 420.



21. Morera, D.S., et al. Clinical Parameters Outperform Molecular Subtypes for Predicting Outcome in Bladder Cancer: Results from Multiple Cohorts, Including TCGA. *J Urol*, 2020. 203: 62.
22. Compérat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 196.
23. Motterle, G., et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 642.
24. Powles, T., et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*, 2021. 595: 432.
25. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2020. [Access date March 2022].

TRAITEMENT DES TUMEURS N'ENVAHISSANT PAS LE MUSCLE DE LA VESSIE : TIS, Ta, T1

1. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713.
2. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1204.
3. Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 188: 2120.
4. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742.
5. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*, 2016. 118: 53.
6. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002. 41: 523.
7. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749.

8. Sylvester, R.J., 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.
9. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2018. 319: 1880.
10. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*, 2018. 25: 9579.
11. Zhou, Z., et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol*, 2019. 37: 1075.
12. Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482.
13. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptidcombinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357.
14. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258.
15. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336.
16. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low- stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014. 113: E34.
17. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233.
18. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001. 21: 765.
19. Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004. 63: 682.
20. Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964.



21. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
22. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette- Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
23. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006885
24. Bosschietter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 2018. 73: 226.
25. Elsayy, A.A., et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle- invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 179 e9.
26. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709.
27. Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93: 597.
28. Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 1989. 63: 176.
29. Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2014. 192: 708.
30. Arends, T.J., 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.
31. Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.
32. Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216.

33. Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004. 93: 485.
34. Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003.169: 90.
35. Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomisedFinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009. 56: 260.
36. Schmidt, S., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1: Cd011935.
37. Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette- guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*, 2014. 66: 694.
38. Miyake, M., et al. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2018. 121: 764.
39. Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 2014. 66: 677.
40. Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladdercancer. *J Urol*, 2013. 190: 50
41. Boehm, B.E., et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2017. 198: 503.
42. van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429.
43. Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dosewith full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69.



44. Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int*, 2016. 118: 423.
45. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*, 2012. 187: 435.
46. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int*, 2012. 110: E658.
47. Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.
48. Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76: 1514.
49. Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*, 2006. 176: 482
50. Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.
51. Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. *Arch Esp Urol*, 2008. 61: 591.
52. Witjes J.A., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667.
53. Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.
54. Lamm, D.L., 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.
55. Grimm, M.O., et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS". *Eur Urol*, 2020. 78: 690
56. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*, 2015. 68: 256.

57. Oddens, J., 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
58. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.
59. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 174: 1242.
60. Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007. 52: 1398
61. Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.
62. Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2572.
63. Huang, D., et al. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guerin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guerin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta- Analysis. *Front Oncol*, 2019. 9: 121.
64. Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3: CD012112.
65. Jarvinen, R., et al. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin (BCG) or alternating BCG and interferon-alpha2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.
66. Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*, 2016. 70: 341.
67. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499.



68. Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001. 40: 144.
69. Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2005. 174: 86.
70. Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*, 2016. 50: 360.
71. Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol*, 1996. 155: 895.
72. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
73. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
74. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.
75. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*, 2010. 57: 300.
76. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604.
77. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881.
78. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
79. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039.
80. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006. 176: 2414.
81. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non- muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*, 2018. 36: 440.

82. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 108.e1.
83. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.
84. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1935.
85. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2018.
86. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706.
87. van den Bosch, S., et al. 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.
88. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 456.
89. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*, 2018. 18: 1224.
90. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 63.
91. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2015. 193: 1135.
92. Wright, K.M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*, 2020. 34: 44.
93. Hassler, M.R., et al. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 239.
94. Balar, A.V., et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle- invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 919.



95. Boorjian, S.A., et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG- unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 107.
96. Kamat, A.M., et al. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder- Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*, 2011. 186: 817.
97. sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 318.
98. Li, R., et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*, 2020. 78: 387

TRAITEMENT DES TUMEURS ENVAHISSANT LE MUSCLE DE LA VESSIE

1. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long- term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
2. Porter, M.P., et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2011. 29: 252.
3. Boeri, L., et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle- invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 390.
4. Pfail, J.L., et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 265.
5. Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*, 2021. 79: 214.
6. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859.
7. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297.
8. Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long- term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171.

9. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta- analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202.
10. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533.
11. Winkvist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561.
12. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle- invasive bladder cancer. *Cancer*, 2015. 121: 2586.
13. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708.
14. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1889.
15. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 1535.
16. Osterman, C.K., et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Oncologist*, 2019. 24: 688.
17. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle- invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231.
18. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle- invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*, 2017. 123: 4346.
19. Krajewski, K.M., et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1495.
20. Voskuilen, C.S., et al. Multicenter Validation of Histopathologic Tumor Regression Grade After Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2019. 43: 1600.
21. Miron, B., et al. Defects in DNA Repair Genes Confer Improved Long-term Survival after Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 544.



22. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659.
23. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931.
24. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007. 69: 17.
25. Ornaghi, P.I., et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Arab J Urol*, 2020. 19: 9.
26. Ornaghi, P.I., et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. *World J Urol*, 2021. 39: 1045.
27. Niu, S., et al. Preoperative Risk Factors Predicting Postoperative Complications in Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 151
28. Russell, B., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 239.
29. Bruins, H.M., et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *JUrol*, 2013. 190: 1704.
30. Kaelberer, J.B., et al. Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. *Prostate Int*, 2016. 4: 107.
31. Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*, 2014. 191: 1250.
32. acobs, B.L., et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 64.
33. Muto, G., et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20- year period. *Urology*, 2014. 83: 856.
34. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005. 3: 138.
35. Voigt, M., et al. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 408.

36. Veskimae, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 12.
37. Bai, S., et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Score-matched Study. *Urology*, 2019. 125: 138.
38. Wallmeroth, A., et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*, 1999. 62: 69.
39. Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013. 81: 358.
40. Dorin, R.P., et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol*, 2011. 60: 946.
41. Wiesner, C., et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int*, 2009. 104: 331.
42. Simone, G., et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol*, 2013. 20: 390.
43. Jensen, J.B., et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol*, 2012. 19: 39.
44. Zlotta, A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol*, 2012. 61: 243.
45. Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065.
46. Simone, G., et al. 1755 Extended versus Super-extended PLND during Radical cystectomy: Comparison of two prospective series. *The Journal of Urology*. 187: e708.
47. Gschwend, J.E., et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 604.
48. Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*, 2006. 107: 2368.
49. Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*, 2008. 112: 2401.



50. Zehnder, P., et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int*, 2016. 117: 253.
51. Wang, Y.C., et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 225.
52. Parekh, D.J., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391: 2525
53. Rai, B.P., et al. Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int*, 2020. 125: 765.
54. Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667.
55. Albisinni, S., et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int*, 2015. 115: 937.
56. Khan, M.S., et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2020. 77: 110.
57. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*, 1999. 9: 241.
58. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281.
59. Check, D.K., et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J Urol*, 2020. 203: 159.
60. Le Bret, T., et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*, 2002. 42: 344.
61. Gerharz, E.W., et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*, 2003. 91: 143.
62. Pruthi, R.S., et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg*, 2010. 210: 93.
63. Kouba, E.J., et al. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*, 2007. 70: 1053.
64. Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335.
65. Xu, W., et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol*, 2015. 194: 1209.

66. Chiang, H.A., et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *Eur Urol Focus*, 2018.
67. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305.
68. Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010. 184: 990.
69. Stein, J.P., et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am*, 2002. 29: 725.
70. Jentzmik, F., et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol*, 2012. 30: 733.
71. Ahmadi, H., et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol*, 2013. 189: 1782.
72. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005 Aug; 66(2):299-304.
73. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008 Apr; 53:834- 42; discussion 842-4.
74. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003 Mar; 169(3):985-90.
75. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003 Jan; 91(2):143-9.
76. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 years of experience with 1,000 neobladders: longterm complications. *J Urol* 2011 Jun;185(6); 2207-12.
77. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Linares Espinós E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):82-104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055. Epub 2020 Apr 29.
78. Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int*, 2014. 114: 46. 79. Corcoran, A.T., et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscle-invasive bladder cancer by hospital type. *BJU Int*, 2015. 115: 230.
80. Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 2009. 55: 164.



81. Bruins, H.M., et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol*, 2009. 182: 2182.
82. Abdollah, F., et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*, 2013. 37: 219
83. Bruins, H.M., et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 131.
84. Richters, A., et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2021. 128: 511
85. Llorente, C., et al. Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. *World J Urol*, 2020. 38: 1221.
86. Solsona, E., et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 475.
87. Choudhury, A., et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 246.
88. Korpics, M., et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. *J Radiat Oncol*, 2017. 6: 387.
89. Hafeez, S., et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 115
90. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80.
91. Sondergaard, J., et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity- modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*, 2014. 53: 1321.
92. Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 52.
93. Shelley, M.D., et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd002079.
94. Booth, C.M., et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014. 26: 506.
95. Korpics, M.C., et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*, 2017. 123: 3524.

96. Horwich, A., et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees[†]. *Ann Oncol*, 2019. 30: 1697.
97. Witjes, J.A., et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*, 2020. 77: 223.
98. Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*, 2003. 97: 1644.
99. Kachnic, L.A., et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1022.
100. Als, A.B., et al. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol*, 2007. 52: 478.
101. Audenet, F., et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol*, 2018. 200: 996.
102. Merten, R., et al. Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). *Oncologist*, 2019. 24: e1341
103. Giacalone, N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*, 2017. 71: 952.
104. Suer, E., et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol*, 2016. 34: 847.
105. Efstathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined- modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *European urology*, 2012. 61: 705.
106. James, N.D., et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *The New England journal of medicine*, 2012. 366: 1477.
107. Amestoy, F., et al. Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. 142: 76.
108. Hoskin, P.J., et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 4912.
109. Kulkarni, G.S., et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder- Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 2299.



110. Krasnow, R.E., et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol*, 2017. 72: 54.
111. Eswara, J.R., et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 187: 463. 112. Ritch, C.R., et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2018. 121: 745.
113. Cahn, D.B., et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2017. 123: 4337.
114. Williams, S.B., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surg*, 2018. 153: 881.
115. Huddart, R.A., et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2020. 77: 260.
116. Sherry, A.D., et al. Intensity-modulated radiotherapy is superior to three-dimensional conformal radiotherapy in the trimodality management of muscle-invasive bladder cancer with daily cone beam computed tomography optimization. *J Radiat Oncol*, 2019.8: 395.
117. Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 120.
118. Quirt, J.S., et al. Patterns of Referral to Radiation Oncology among Patients with Bladder Cancer: a Population-based Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017. 29: 171
119. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851. 120. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol*, 2009. 55: 177.
121. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42. 122. Cognetti, F., 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.
123. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 4461.

124. Sternberg, C.N., 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.
125. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 825.
126. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 2102.
127. Bellmunt, J., et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 525.
128. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. 2021. [Access date March 2022].
129. Powles, T., et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*, 2021. 595: 432.
130. Maisch, P., et al. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. *Urol Oncol*, 2021. 39: 368.e11.
131. Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J*, 2009. 6: 149.
132. O Riou, B Chauvet, J-L Lagrange, P Martin, C Llacer Moscardo, M Charissoux, O Lauche, N Aillères, P Fenoglioletto, D Azria Radiotherapy of bladder cancer *Cancer Radiother*. 2016 Sep;20 Suppl:S196-9.
133. Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 211.
134. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432.
135. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855
136. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634.
137. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012.39: 598.
138. von der Maase, H., 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



139. Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638.
140. Sternberg, C.N., 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.
141. Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107.
142. Bamias, A., et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*, 2018. 29: 361.
143. Calabro, F., et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*, 2009. 115: 2652.
144. De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27: 449.
145. Galsky, M.D., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547.
146. Powles, T., et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931.
147. Powles, T., et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574.
148. Balar, A.V., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 1483.
149. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.

150. Galsky, M.D., et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797.
151. Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218.
152. Oing, C., et al. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol*, 2016. 195: 254.
153. Raggi, D., et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 49.
154. Albers, P., et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*, 2011. 22: 288.
155. Bellmunt, J., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4454.
156. Petrylak, D.P., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 105.
157. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015
158. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748
159. Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312. 160. Postow, M.A., et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 2018. 378: 158.
161. Brahmer, J.R., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1714.
162. Maher, V.E., et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2730



163. Zaghoul, M.S., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*, 2010. 15: 382.
164. Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1125.
165. Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100: 2613.
166. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 2018. 174: 1033.
167. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2592.
168. Chang, E., et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2020
169. European Medicines Agency. Padcev - enfortumab vedotin. 2021. [Access date March 2022].
170. Bessa, A., et al. Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: a systematic review of the evidence. *BMC Urol*, 2020. 20: 64.
171. Catto, J.W.F., et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol*, 2021. 79: 62
172. Smith, A.B., et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU Int*, 2018. 121: 549.
173. Kitamura, H., et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer: results from JCOG0209, a randomized phase III study. *Jpn J Clin Oncol*, 2020. 50: 1464.

SURVEILLANCE

1. Sylvester, R.J., 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.
2. Hernandez-Gomez, J., 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.
3. Holmang, S., et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*, 2001. 165: 1124.

4. Gofrit, O.N., et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*, 2006. 49: 303.
5. Gofrit, O.N., et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*, 2006. 49: 303.
6. Hurle, R., et al. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. *J Urol*, 2018. 199: 401
7. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007. 69: 3.
8. Karakiewicz, P.I., et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2006. 176: 1354.
9. Zaak, D., et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int*, 2010. 106: 342.
10. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
11. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 376
12. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121
13. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*, 2006. 24: 557.
14. Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251.
15. Vrooman, O.P., et al. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 437.
16. Cagiannos, I., et al. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009. 3: S237.
17. Bekku, K., et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110.
18. Fahmy, O., et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 54.
19. Varol, C., et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 937.
20. Gakis, G., et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. *Eur Urol*, 2017. 71: 545.



21. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Linares Espinós E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021 Jan;79(1):82- 104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055. Epub 2020 Apr 29.
22. Sanderson, K.M., et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol*, 2007. 177: 2088.
23. Picozzi, S., et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol*, 2012. 188: 2046.
24. Stewart-Merrill, S.B., et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol Oncol*, 2015. 33: 339 e1.
25. Gupta, A., et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3291.
26. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014. 32: 221.

TUMEURS RARES DE LA VESSIE

1. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches Jeremy W. Martin, Estrella M. Carballido, Ahmed Ahmed, Bilal Farhan, Rahul Dutta, Cody Smith, Ramy F. Youssef Arab *J Urol.* 2016 Sep; 14(3): 183-191. Published online 2016 Aug 1.
2. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387:1909-1920.
3. Ghazi M. Al Edwan, Hammam H. Mansi, Omar Nabeeh M. Atta, Mazen M. Shaban Squamous cell carcinoma of the bladder presented with spontaneous intraperitoneal bladder rupture: A case report *Int J Surg Case Rep.* 2018; 48: 61-64. Published online 2018 May 17.
4. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Donat SM, Bochner BH, Herr HW, Russo P, Boyle MG, Bajorin DF. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non- transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology.* 2007 Feb; 69(2):255-9.
5. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016 Aug 1; 14(3):183-91.

6. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, Dinney CP, Sie° er-Radtke A. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol.* 2013 Aug; 64(2):307-13.
7. Tseng JS, Chen M, Lin WC. Untreated urinary bladder stone and subsequent squamous cell carcinoma. *Urol Sci* 2019;30:40-1

PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

1. Tseng JS, Chen DAVID, R. FAYE, A. MOUZARD, R. MAINARD Malformations et tumeurs de la vessie chez l'enfant. *Médecine Infantile*, 5, 1980, 559-573.
2. RAYBAUD, J.L. BERNARD Epidémiologie des tumeurs solides de l'enfant. *Médecine Infantile*, 8, 1982, 809-819.
3. Protocol EpSSG RMS2005
4. Silvan AM, G.M., Lopez AM, Cuevas GP, Gutierrez JA, Iriondo JM, et al. Med, Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children. *Pediatr Oncol* 1993. 29: p. 573-5.
5. Arndt C., Rodeberg D., Breitfeld P.P., Raney R.B., Ullrich F., Donaldson
6. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from
7. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Urol.* 2004;171:2396-2403

PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. GONZALEZ-BLANCO S., MADOR D.R., VICKAR D.B., MCPHEE M.S.: Primary bladder carcinoma presenting during pregnancy in 3 cases. *J Urol.* 1989 ; 141 : 613-6
2. BADRAOUI M., BRUYERE F., LANSON Y. RÉSECTION À L'ANSE BIPOLAIRE D'UNE TUMEUR DE VESSIE CHEZ UNE FEMME ENCEINTE *Prog Urol*, 2004, 14, 1194-1195
3. KIMURA F., SAKAMOTO H., SHIMIZU S., NAKAJIMA F., NAKAMURA H. : transitional cell carcinoma of bladder occurring during pregnancy: report of two patients. *Nippon Hinyokika Zasshi* 1994 ; 85 : 1683-1686.
4. GUPTA N.P., DORAIRAJAN L.N. : Transurethral resection of a bladder tumor in pregnancy : a report of 2 cases. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfonct.*, 1997 ; 8 : 230-232.
5. MIKI M., SHIOZAWA H., MATSUMOTO T., AIZAWA T. : Transurethral resection in saline(TURIS) : a newly developed TUR system preventing obturator nerve reflex. *Nippon Hinyokika Zasshi*, 2003 ; 94 : 671-677.



PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT EN CAS DE CO-INFECTIIONS

1. Madiba TE, Muckart DJ, Thomson SR. Human immunodeficiency disease: how should it affect surgical decision making? World J Surg 2009;33:899-909.
2. Bizer LS, Pettorino R, Ashikari A. Emergency abdominal operations in the patient with acquired immunodeficiency syndrome. J Am Coll Surg 1995;180:205-209.
3. Yii MK, Saunder A, Scott DF. Abdominal surgery in HIV/AIDS patients: indications, operative management, pathology and outcome. Aust N Z J Surg 1995;65:320-326.
4. Harris HW, Schechter WP. Surgical risk assessment and management in patients with HIV disease. Gastroenterol Clin North Am 1997;26:377-391.
5. Cacala SR, Mafana E, Thomson SR, Smith A. Prevalence of HIV status and CD4 counts in a surgical cohort: their relationship to clinical outcome. Ann R Coll Surg Engl 2006;88:46-51.
6. Izadmehr S, Leapman M, Hobbs AR, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV- seropositive men treated with surgery for prostate cancer. Int Urol Nephrol 2016;48:1639- 1645.
7. Silberstein JL, Parsons JK, Palazzi-Churas K, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in men with human immunodeficiency virus. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010;13:328-332.
8. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, et al. Surgical outcomes in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Arch Surg 2006;141:1238-1245.
9. Chi A, Adams BE, Sesti J, et al. Outcomes following major oncologic operations for non- AIDS-defining cancers in the HIV population: A matched comparison to the general population. World J Surg 2019;43:3019-3026.
10. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. Ann Surg 1990;211:492-498.
11. Lord RV. Anorectal surgery in patients infected with human immunodeficiency virus: factors associated with delayed wound healing. Ann Surg 1997;226:92-99.
12. Burke EC, Orloff SL, Freise CE, et al. Wound healing after anorectal surgery in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Surg 1991;126:1267-1270; discussion 70- 71.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Liste des médicaments nécessaires à la prise en charge de la maladie

Annexe 2: Liste des dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge de la maladie

Annexe 3: Liste des Professionnels impliqués



Annexe 1: Liste des médicaments nécessaires à la prise en charge de la maladie

1. INSTILLATIONS ENDOVÉSICALES

A. BCG ATTÉNUÉ

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution
J1 = J8	BCG atténué	81 mg - J1	3mL de sol. de reconstitution Dilution dans 50mL NaCl 0,9%

Présentation au Maroc

BCG CULTURE SSI, Poudre et solvant pour suspension injectable

Remarque(s)/Commentaire(s) :

Instillations à réaliser 3 semaines après la biopsie ou la résection transurétrale et en l'absence de toute hématurie macroscopique.

Restriction hydrique 4H avant instillation

Le patient doit retenir la suspension pendant 2H avant d'uriner en position assise

Le patient doit rester allongé pendant les 15 premières minutes de traitement puis se lever et bouger.

Hyperhydratation recommandée pendant 48H après l'instillation

B. MITOMYCINE C (MMC)

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution
J1 = J8	Mitomycine	40 mg - J1	NaCl 0,9% - 40ML

Remarque(s)/Commentaire(s) :

En l'absence d'hématurie et perforation vésicale

6 à 8 instillations de 40 mg (instillation hebdomadaire), suivies ou non

d'instillations mensuelles (traitement d'entretien).

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 + attendre 30s avant d'actionner la chasse d'eau Restriction hydrique 6H avant.

Le patient doit retenir la suspension au moins 2H en position assise Hydratation importante pendant 48H après l'instillation

L'administration de la mitomycine C par voie endovésicale doit être effectuée dans les conditions qui sont requises pour la mise en œuvre des endoscopies des voies urinaires.

La reconstitution et l'administration du produit doivent être effectuées par un personnel habilité.

C. EPIRUBICINE

Formes et présentation :

2 MG / ML, Solution à diluer pour perfusion Flacon de 5 ml

2 MG / ML, Solution à diluer pour perfusion Flacon de 25 ml - 50 MG/25 ML, Solution pour injection flacon de 25 ML

10 MG / 5 ML, Poudre pour perfusion

Dosage : 50 ml de solvant pour 50 mg de produit (concentration finale: 1 mg/ ml).

Posologie :

L'épirubicine peut être administrée par voie intravésicale pour le traitement du carcinome superficiel de la vessie, du carcinome in situ et en prophylaxie pour prévenir la récurrence après résection transurétrale. Elle ne doit pas être administrée par voie intravésicale pour le traitement de tumeurs invasives qui ont pénétré la paroi vésiculaire car un traitement systémique ou une intervention chirurgicale sont plus adaptés à ces cas.

Divers schémas d'administration sont utilisés. Les lignes directrices suivantes peuvent être utilisées:

Carcinome superficiel de la vessie : lavage vésical hebdomadaire avec 50 mg/ 50 ml (dilution avec une solution saline physiologique ou de l'eau stérile) pendant 8 semaines. Une réduction de la dose de 30 mg pour 50 ml est conseillée en cas de toxicité locale (cystite chimique).

Carcinome in situ : jusqu'à 80 mg/50 ml (selon la tolérance du patient). Prophylaxie de la récurrence après résection transurétrale : 4 administrations hebdomadaires de 50 mg/50 ml suivies par 11 instillations mensuelles de la même dose.

Tableau de dilution pour les solutions pour instillation vésicale

Dose de chlorhydrate d'épirubicine requise	Volume d'injection de chlorhydrate d'épirubicine à 2 mg/ml	Volume de diluant, eau stérile pour préparation injectable ou solution saline stérile à 0,9 %	Volume total pour instillation vésicale
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

La solution doit être maintenue dans la vessie pendant 1-2 heures. Pour éviter toute dilution excessive dans l'urine, il convient d'indiquer au patient de ne rien boire dans les 12 heures précédant l'instillation. Pendant l'instillation, le patient doit se retourner de temps en temps ; il convient également de lui indiquer d'uriner à la fin de la période d'instillation.



D. Interféron alfa-2a en association avec épirubicine

Combinaison Epirubicine (EPI) 50 mg/50 ml et interféron Alpha 2a (IFN) (9 mU/ 50 ml)

Protocole :

EPI and IFN par semaine pendant 5 semaines EPI and IFN par mois pendant × 11 mois

EPI and IFN par trimestre pendant 4 trimestres

E. PIRARUBICIN

DCI : Pirarubicin

Dosage : 30 ml de solvant pour 30 mg de produit

Posologie :

Divers schémas d'administration sont utilisés. Les lignes directrices suivantes peuvent être utilisées:

Carcinome superficiel de la vessie : instillation vésicale hebdomadaire pendant 8 semaines avec 30 mg/30 ml (concentration finale: 1 mg/ml). La dilution est réalisée avec une solution saline physiologique ou de l'eau stérile). Une réduction de la dose de 30 mg pour 50 ml est conseillée en cas de toxicité locale (cystite chimique).

F. FORMALINE

La formaline est une solution aqueuse dans laquelle le méthanal (formaldéhyde ou aldéhyde formique) est dissous à 37 % en masse

G. NITRATE D'ARGENT

Flacon 50 ml de nitrate d'argent à 1 %

H. ALUN DE POTASSIUM

Présentation : boîte de 250 g

Dilution à 1 à 2% pour instillation vésicale 2. ANTINÉOPLASIQUES

A. PRÉSENTATIONS ET FORMES :

1. 5 FLUOROURACILE

250 MG / 10 ML, Solution injectable

2. VINBLASTINE 10 MG / 10 ML, Solution injectable

3. METHOTREXATE

1 000 mg, Solution injectable 5 000 mg, Solution injectable 500 MG, Solution injectable 50 mg, Solution injectable

25 mg/ml, Solution injectable 5 MG, Solution injectable

4. DOXORUBICINE ou ADRIAMYCINE

50mg/50 ml Poudre, Lyophilisat ou Solution injectable pour usage parentéral 10 mg / 10 mL, Poudre, Lyophilisat ou Solution injectable pour usage parentéral 2 mg / mL, Solution pour perfusion

5. CISPLATINE

100 mg/100 ml Solution pour perfusion

100 MG / 50 ML, Solution Injectable pour perfusion IV 50 MG / 50 ML IV, Solution Injectable pour perfusion 50 MG /100 ML, Solution pour perfusion

25 MG /25 ML, Solution à diluer pour perfusion

10 MG /10 ML, Solution à diluer pour perfusion

10 MG / 20 ML IV, Solution Injectable pour perfusion

6. CARBOPLATINE

450 MG / 45 ML, Solution pour perfusion

150 MG / 15 ML, Solution pour perfusion

50 MG/ ML, Solution pour perfusion

50 MG / 5 ML, Solution pour perfusion

10 MG / 10 ML, Solution à diluer pour perfusion 450 MG / ML, Soluté injectable

7. GEMCITABINE

1 G, Poudre pour solution pour perfusion

2 G, Poudre pour solution pour perfusion

200 MG, Poudre pour solution pour perfusion 2000 MG / 50 ML, Solution à diluer

8. OXALIPLATINE

100 MG, Poudre pour perfusion

50 MG, Poudre pour perfusion

5 mg, Lyophilisat

100 MG / 20 ML, Solution à diluer pour perfusion 200 MG / 40 ML, Solution à diluer pour perfusion 50 MG / 10 ML, Solution à diluer pour perfusion 5 MG / ML, Solution à diluer pour perfusion

9. PACLITAXEL

600 MG / 60 ML, Solution à diluer pour perfusion 450 MG / 45 ML, Solution à diluer pour perfusion 300 MG / 50 ML, Solution à diluer pour perfusion 150 MG / 25 ML, Solution pour perfusion

100 MG / 16,7 ML, Solution à diluer pour perfusion 30 MG / 5 ML, Solution pour perfusion



6 MG / ML, Concentré pour solution à perfuser

10. DOCETAXEL

80 MG / 2 ML, Concentré pour solution pour perfusion

80 MG / 15 ML, Solution injectable

20 MG / 5 ML, Solution injectable

20 MG / 0.5 ML, Concentré pour solution pour perfusion 10 MG, Solution diluée pour perfusion

11. FLUOROURACIL

FLUORO URACILE 250 MG ICN, Solution pour perfusion

12. IFOSFAMIDE

2 g Poudre pour préparation Injectable I.V et perfusion,

1 g Poudre pour préparation Injectable I.V et perfusion

500 mg Poudre pour préparation Injectable I.V et perfusion

13. VINFLUNINE

10 ML (25mg/ml) Solution pour perfusion

14. TOPOTECAN

4 MG / 4ML, Solution pour perfusion

15. PEMETREXED

500 MG, Poudre pour solution à diluer pour perfusion 100 MG,

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Traitement thérapeutique du Cancer de la vessie
ETUDE COMPARATIVE

Classe thérapeutique	DCI	Dosage/Forme	R/NR	EVALUATION CT/CEFPS	Observations
Chimiothérapie : ANTINEOPLASMIQUE 5	VINBLASTINE	10 MG / 10 ML, Solution injectable	R	-	
	METHOTREXATE	1 000 mg . Solution injectable 5 000 mg . Solution injectable 500 MG, Solution injectable 50 mg . Solution injectable 25 mg/ml . Solution injectable 5 MG, Solution injectable	R	-	
	DOXORUBICINE ou ADRIAMYCINE	50mg/50 ml Poudre, Lyophilisat ou Solution injectable pour usage parentéral 10 mG / 10 mL, Poudre, Lyophilisat ou Solution injectable pour usage parentéral 2 mG / mL, Solution pour perfusion	R	-	ADRIAMYCINE ne figure pas sur d'autre protocole y compris celui de la FLS
	CISPLATINE	100 mg/100 ml Solution pour perfusion 100 MG / 50 ML . Solution Injectable pour perfusion IV 50 MG / 50 ML IV, Solution Injectable pour perfusion 50 MG / 100 ML, Solution pour perfusion 25 MG / 25 ML, Solution à diluer pour perfusion 10 MG / 10 ML, Solution à diluer pour perfusion 10 MG / 20 ML IV, Solution Injectable pour perfusion	R sauf 100 mg inj	-	

B. Protocoles et Posologies

1. MVAC

MVAC Schéma 1

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Vinblastine	3 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	70 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H



MVAC Schéma 2

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Vinblastine	3 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	35 mg/m ² - J2 & J3	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

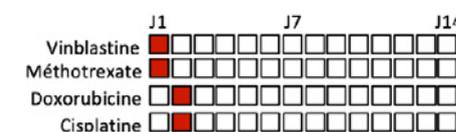
Hyperhydratation pour cisplatine avec du NaCl 0,9% Evaluation cardiologique avant doxorubicine.

Dose max cumulée de doxorubicine =550mg/m2

2. MVAC Intensifié

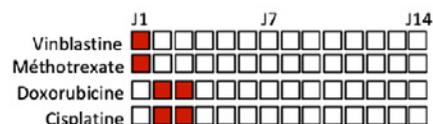
MVAC Intensifié Schéma 1

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J15	Vinblastine	3 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	70 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H



MVAC Intensifié Schéma 2

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J15	Vinblastine	3 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Cisplatine	35 mg/m ² - J2 & J3	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 30min



Remarque(s)/Commentaire(s) :

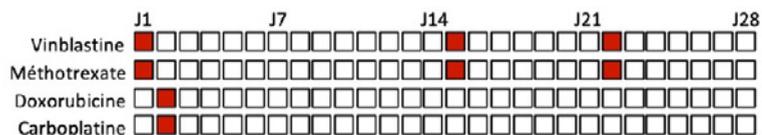
Hyperhydratation pour cisplatine avec du NaCl 0,9% Si besoin ajout de GCSF

Evaluation cardiologique avant doxorubicine. Dose max cumulée de doxorubicine = 550mg/m²

3. MVAC Carbo

MVAC Carbo

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Vinblastine	3 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1, J15 & J22	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Doxorubicine	30 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 50ML	IVD – 15min
	Carboplatine	AUC5 - J2	Glucose 5% - 500ML	IV – 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

En cas de contre-indication de traitement par cisplatine

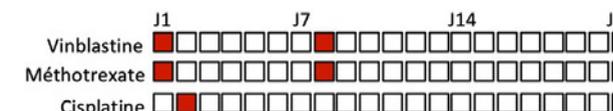
Si besoin ajout de GCSF

Evaluation cardiologique avant doxorubicine. Dose max cumulée de doxorubicine = 550mg/m²

4. CMV

CMV

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Vinblastine	4 mg/m ² - J1 & J8	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1 & J8	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Cisplatine	100 mg/m ² - J2	NaCl 0,9% - 250ML	IV – 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

Hyperhydratation pour cisplatine avec du NaCl 0,9% Si besoin ajout de GCSF

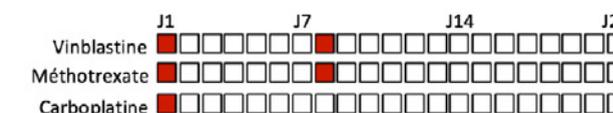
Evaluation cardiologique avant doxorubicine.

Dose max cumulée de doxorubicine = 550mg/m²

5. CARBO MV

Carbo MV

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Vinblastine	4 mg/m ² - J1 & J8	NaCl 0,9% - seringue 20ML	IVD – 15min
	Méthotrexate	30 mg/m ² - J1 & J8	NaCl 0,9% - seringue 10ML	IVD – 15 min
	Carboplatine	AUC5 – J1	Glucose 5% - 500ML	IV – 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

En cas de contre-indication de traitement par cisplatine

Si besoin ajout de GCSF

Evaluation cardiologique avant doxorubicine. Dose max cumulée de doxorubicine =550mg/m

6. GEMCITABINE

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Gemcitabine	1000 mg/m ² - J1, J8 & J15	NaCl 0,9% - 100ML	IV – 30min



Remarque(s)/Commentaire(s) :

Population pédiatrique (< 18 ans)



La gemcitabine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de l'absence de données suffisantes de sécurité et d'efficacité.

7. GEMCITABINE + CISPLATINE

Remarque(s)/Commentaire(s) :

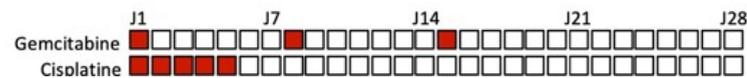
Hyperhydratation pour cisplatine avec du NaCl 0,9%

Option : si apparition d'une toxicité hématologique, le J15 peut être annulé avec une reprise à J21

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J29	Gemcitabine Cisplatine	1000 mg/m ² - J1, J8 & J15 70 mg/m ² - J1 ou J2	NaCl 0,9% - 100ML NaCl 0,9% - 250ML	IV - 30min IV - 1H
OU				
J1 = J29	Gemcitabine Cisplatine	1000 à 1200mg/m ² - J1, J8 & J15 14 mg/m ² - J1 à J5	NaCl 0,9% - 100ML NaCl 0,9% - 250ML	IV - 30min IV - 30min



OU



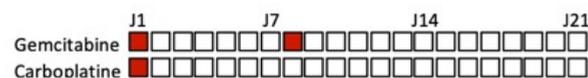
Remarque(s)/Commentaire(s) :

Hyperhydratation pour cisplatine avec du NaCl 0,9%

Option : si apparition d'une toxicité hématologique, le J15 peut être annulé avec une reprise à J21

8. GEMCITABINE + CARBOPLATINE

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Gemcitabine Carboplatine	1000 à 1200mg/m ² - J1 & J8 AUC5 - J1	NaCl 0,9% - 100ML Glucose 5% - 500ML	IV - 30min IV - 1H
OU				
J1 = J29	Gemcitabine Carboplatine	1000 à 1200mg/m ² - J1, J8 & J15 AUC2 - J1, J8 & J15	NaCl 0,9% - 100ML Glucose 5% - 500ML	IV - 30min IV - 1H



OU

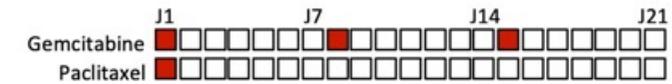


Remarque(s)/Commentaire(s) :

En cas de contre-indication de traitement par cisplatine

9. GEMCITABINE + PACLITAXEL

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Gemcitabine Paclitaxel	1000 mg/m ² - J1, J8 & J15 200 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - 100ML NaCl 0,9% - 500ML	IV - 30min IV - 1H



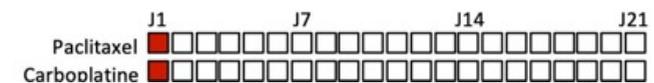
Remarque(s)/Commentaire(s) :

Prémédication : corticoïdes, anti H1 & anti H2

Tubulure avec filtre 0,22m pour le paclitaxel

10. PACLITAXEL + CARBOPLATINE

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Paclitaxel Carboplatine	225 mg/m ² - J1 AUC6 - J1	NaCl 0,9% - 500ML Glucose 5% - 500ML	IV - 3H IV - 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

Prémédication : corticoïdes, anti H1 & anti H2

Tubulure avec filtre 0,22m pour le paclitaxel

11. PLACITAXEL

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J8	Paclitaxel	90 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - 250ML	IV - 1H



Remarque(s)/Commentaire(s) :

Prémédication : corticoïdes, anti H1 & anti H2 Tubulure avec filtre 0,22m pour le paclitaxel

12. VINFLUNINE JAVLOR®

Périodicité	DCI	Posologie	Solvant de dilution	Administration
J1 = J22	Vinflunine	320 mg/m ² - J1	NaCl 0,9% - 100ML	IV - 20min



Remarque(s)/Commentaire(s) :

Pour patients OMS 0 et sans antécédents de radiothérapie pelvienne, sinon commencer à 280 mg/m² (J1 reprise à J21) et augmenter à 320 mg/m² à la cure



suivante si absence de toxicité hématologique.

Hydratation importante suivant recommandations

Rinçage avant/pendant et après : 500mL NaCl 0,9% -débit 300ml/h

13. ITP: DOCETAXEL, CISPLATIN AND IFOSFAMIDE

Le protocole comprend 2 à 4 cycles tous les 21 jours avec docétaxel 75 mg / m² le jour 1, cisplatine 25 mg / m² les jours 1 à 3 et ifosfamide 1200 mg / m² les jours 1 à 3.

3. ANTICORPSMONOCLONALHUMANISÉIMMUNOSTIMULANT

A. ATÉZOLIZUMAB

Présentation au Maroc

1200 MG / 20 ML, Solution à diluer pour perfusion

Posologie

1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines. IMvigor211 : Patients ont été traités jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur ou toxicité inacceptable.

La sécurité et l'efficacité d'Atezolizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

B. NIVOLUMAB

Présentation au Maroc

10 mg/ml sol à diluer p perf

Posologie

240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes

CA209275 : Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. La sécurité et l'efficacité du nivolumab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

NB : Nivolumab actuellement indiqué en adjuvant dans le cancer de la vessie haut risque (accord FDA), mais pas encore au Maroc

C. PEMBROLIZUMAB

Présentation au Maroc

100 MG / 4 ML, Solution à diluer pour perfusion

Posologie

200 mg toutes les 3 semaines

KEYNOTE-045 : Les patients étaient traités par pembrolizumab jusqu'à toxicité inacceptable ou progression de la maladie. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie si le patient était cliniquement stable et

si l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice clinique. Les patients sans progression de leur maladie pouvaient être traités jusqu'à 24 mois.

La sécurité et l'efficacité du pembrolizumab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

D. AVELUMAB

Présentation au Maroc

non commercialisé au Maroc

Posologie

10 mg/kg de poids corporel et doit être administrée par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines. Il est recommandé que les patients soient traités par AVELUMAB jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées. Les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent les premiers signes d'une progression de la maladie peuvent rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

L'innocuité et l'efficacité de Avelumab dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

4. Médicaments ciblant les os

A. ACIDE ZOLÉDRONIQUE

Présentation au Maroc

4 MG / 5 ML, Solution à diluer pour perfusion 4 MG/100 ML, Solution pour perfusion

Posologie

La dose recommandée dans les hypercalcémies induite par des tumeurs. est de 4 mg.

B. DÉNOSUMAB

Présentation au Maroc

60 MG, Solution injectable

Posologie

La posologie recommandée est de 120 mg, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

NB : Avis défavorable au remboursement par la Commission économique et financière des produits de santé (CEFPS) car le coût du traitement revient plus cher que celui des équivalents thérapeutiques remboursables.

C. CALCIUM

Présentation au Maroc

100, Sachet



1,54 g granulés pour Suspension buvable en Sachet

2 g Comprimé effervescent

1000 Mg, Comprimé

500 Mg, Comprimé

90 MG, Sirop

13,3 % Sirop,

Association : Calcium 500mg / vit D3 400 UI en Comprimé 0,87 %, ampoule Injectable 10 ml

0,87 %, ampoule Injectable 5 ml

100 MG / 10 ML, Solution injectable

175 MG / 17,5 ML, Solution injectable

25 MG / 2,5 ML, Solution injectable

50 MG / 5 ML, Solution injectable

Posologie

Une supplémentation quotidienne apportant au moins 500 mg de calcium est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie

D. VITAMINE D

Présentation au Maroc

Comprimé orodispersible dosés à 600 MG et 1000 UI de vitamine D3 Solution huileuse buvable

2400 UI/ML, Solution buvable en goutte

25000 UI, Ampoule buvable

1000 MG / 1000 MG, Comprimé à croquer 70 mg/5600 UI, Comprimé

Posologie

Une supplémentation quotidienne apportant au moins 400 UI de vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie.

5. ACIDEFOLINIQUE-FOLINATEDECALCIUM

Présentation au Maroc

100 MG, Poudre injectable 50 MG, Poudre injectable

Posologie

Les doses et le schéma posologique de la leucovorine peuvent varier, mais on l'administre normalement de 6 à 24 heures après le méthotrexate, en quantités égales au poids de méthotrexate administré.

6. TRAITEMENTSYPMTOMATIQUE

A. Phénazopyridine ou Pyridium

Analgésiques des voies urinaires Posologie

La dose habituelle pour les adultes est de 200 mg, prise 3 fois par jour. On doit prendre la phénazopyridine après les repas afin de réduire les dérangements de l'estomac. La phénazopyridine ne doit être prise que pendant deux jours.

NB : Non remboursables au titre de l'AMO

B. Bromure de propanthéline Agent antimuscarinique

Posologie

15 mg pris 30 minutes avant chaque repas et 30 mg au coucher. Dose quotidienne totale: 75 mg.

NB : Non remboursables au titre de l'AMO

C. PARACETAMOL

Présentation au Maroc

500 MG, Comprimé, Gélule, Sachet, Suppositoire 1 G, Comprimé, Gélule, Sachet, Suppositoire

Posologie

La posologie unitaire usuelle 500 mg à 1G par prise, jusqu'à 3000 mg par jour.

D. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

1. ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Présentation au Maroc

100 MG Sachet

250 MG, Sachet

500 MG, Poudre en Sachet

1000 MG, Poudre injectable, Poudre en Sachet

Posologie

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g.

La posologie usuelle est de 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum



2. ACIDE MÉFÉNAMIQUE

Présentation au Maroc

500 mg, Comprimé enrobé, Suppositoire

Posologie

1 ou 2 comprimé, 1 à 3 fois par jour.

3. ACIDE TIAPROFÉNIQUE

Présentation au Maroc

100 MG, Comprimé 200 MG, Comprimé

Posologie

10 mg/kg/jour.

4. ALMINOPROFÈNE

Présentation au Maroc

300 mg, Comprimé

Posologie

1 à 3 comprimés par jour.

5. DICLOFÉNAC

Présentation au Maroc

12,5 MG, Suppositoire

25 MG, Dragée, Comprimé pelliculé, Suppositoire 50 MG, Dragée, Comprimé pelliculé, Suppositoire 75 MG, Suppositoire, Gélule, Soluté injectable 100 MG, Suppositoire, Comprimé, Gélule

Posologie

Traitement des poussées aiguës : 150 mg pendant 7 jours maximum Traitement d'entretien: 75 à 100 mg par jour.

6. FÉNOPROFÈNE

Présentation au Maroc

300 MG, Comprimé pelliculé

Posologie

Usuellement, chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans: 1 comprimé à 300 mg 3 à 4 fois par jour.

En cas de douleur aiguë intense, il est possible de prendre une dose initiale de 2 comprimés (600 mg de fénoprophène).

7. IBUPROFÈNE

Présentation au Maroc

200 mg Comprimé pelliculé

300 MG, Gélule

400 mg, Comprimé enrobé

500 mg, Suppositoire

100 mg/5 ml suspension buvable

Posologie

200 mg à 400 mg à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 1200 mg par jour.

8. KÉTOPROFÈNE

Présentation au Maroc

25mg, Comprimé

50 MG, Capsule moles

100 MG LP, Comprimé sécable à libération prolongée, Suppositoire, Injectable 150 MG, Comprimé sécable

200 mg LP, Gélule, Comprimé à libération prolongé

Posologie

300 mg par jour, soit 2 comprimés à 150 mg en 2 prises.

Débuter le traitement par 75 mg par crise.

L'efficacité est généralement significative dans les 2 heures qui suivent la prise du traitement.

En cas d'inefficacité de la dose de 75 mg, une dose de 150 mg pourra être prise lors d'une crise suivante.

9. NAPROXÈNE

Présentation au Maroc

250 MG, Gélule

500 MG, Suppositoire Comprimé, Suppositoire 275 MG, Injectable

550 MG, Capsule rectale, Gélule

Posologie

La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour



E. ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (AIS)

1. METHYLPREDNISOLONE

Présentation et Posologie

4 MG, Comprimé sécable → 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour

16 MG, Comprimé sécable → 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour

20 MG, Poudre Solution injectable (IM-IV) → 20 à 60 mg par jour

40 MG, Poudre Solution injectable (IM-IV) → 20 à 60 mg par jour

120 MG, Poudre Solution injectable (IM-IV) La posologie est de 120 mg par jour

2. PREDNISOLONE

Présentation et Posologie

5 MG, Comprimé 20 MG, Comprimé 50 MG, Comprimé

Traitement d'attaque : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour

3. PREDNISONNE

Présentation et Posologie

5 MG, Comprimé 20 MG, Comprimé 50 MG, Comprimé

Traitement d'attaque : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour

4. QUINOLONES

Présentation

CIPROFLOXACINE

250 MG, Comprimé

500 MG, Comprimé

750 MG, Comprimé

1 G, Comprimé

200 MG / 100 ML, Solution pour perfusion 400 MG / 200 ML, Solution pour perfusion

LEVOFLOXACINE

250 MG, Comprimé pelliculé

500 MG, Comprimé

500 MG / 100 ML, Solution pour perfusion

OFLOXACINE

200 MG, Comprimé 400 MG, Comprimé

Posologie

		Simple	Dose unique de 500 mg	
Infections urinaires	Cystite	A risque de complication	Ciprofloxacine et levofloxacine 500 mg 2 fois/jour Ofloxacine : 200 mg deux fois par jour (peut être augmenté jusqu'à 400 mg, deux fois par jour)	5 jours
	Pyélonéphrites Aigues	Simple	Ciprofloxacine et levofloxacine 500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 jours
		A risque de complication	Ofloxacine : 200 mg deux fois par jour (peut être augmenté jusqu'à 400 mg, deux fois par jour)	10-14 jours
		Graves	Ofloxacine : 200 mg deux fois par jour (peut être augmenté jusqu'à 400 mg, deux fois par jour)	
	Infection urinaire masculine		Ciprofloxacine et levofloxacine 500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour Ofloxacine : 200 mg deux fois par jour (peut être augmenté jusqu'à 400 mg, deux fois par jour)	2 à 3 semaines

5. ANTITUBERCULEUX:

Programme National de Lutte Antituberculeuse

Algorithmes et procédures opérationnelles standards de la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase de continuation
	RHZ 75/50/150 mg	E 100 mg *	RH 75/50 mg
[4-7]	1	1	1
[8-11]	2	2	2
[12-15]	3	3	3
[16-24]	4	4**	4
≥ 25	Il est recommandé d'utiliser les posologies et les formulations adultes		

* E n'est donné que dans les formes graves de TB.

** Donner de préférence un comprimé E 400mg.



Médicament	Enfant		Adolescent et adulte	
	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg
Isoniazide (H)	10 (7-15)	300	5 (4-6)	300
Rifampicine (R)	15 (10-20)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	35 (30-40)	1600	25 (20-30)	2000
Ethambutol (E)	20 (15-25)	1200	15 (15-25)	1200

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive		Phase de continuation
	RHZE 150/75/400/275 mg ou RHZ 150/75/400 mg selon le régime		RH 300/150 mg et RH 150/75 mg
[25 -37]	2	1	0
[38 - 54]	3	1	1
≥ 55	4	2	0

Présentation

Rifampicine Isoniazide : 300/150 mg, Gélule Rifampicine Isoniazide: 150/100 mg, Gélule Ethambutol : 400 mg, Gélule

Catégorie de diagnostic de tuberculose	Phase d'attaque	Phase d'entretien
<ul style="list-style-type: none"> • TP diagnostiquée cliniquement • Formes non sévères de TEP : TB ganglionnaire intra-thoracique et TB ganglionnaire périphérique 	2 RHZ	4 RH
<ul style="list-style-type: none"> • TP confirmée bactériologiquement • TP avec image cavitaire ou avec atteinte étendue du parenchyme • Formes sévères de TEP (à l'exception des formes neuro-méningée et ostéo-articulaire) 	2 RHZE	4 RH
<ul style="list-style-type: none"> • TB ostéo-articulaire • TB neuro-méningée • TB miliaire 	2 RHZE	10 RH

9. ANTIHISTAMINIQUES

A. CYPROHEPTADINE

Présentation

4 MG, Comprimé

Posologie

Adulte : 1 à 5 comprimés maximum par jour.

En général, 3 comprimés à répartir dans la journée.

B. HYDROXYZINE CHLORHYDRATE

Présentation

0,002, Sirop

100 MG, Solution pour usage parenteral

25 MG, Comprimé

Posologie

La dose moyenne est 50 à 100 mg par jour,

Chez l'adulte, la dose maximale journalière est 100 mg.

C. MEQUITAZINE

Présentation

5 mg, Comprimé sécable

10 mg, Comprimé sécable

Sirop

Posologie

10 mg par jour en une ou 2 prises

D. PROMETHAZINE

Présentation et Posologie

50 MG / 2 ML, Ampoule injectable → 1 ampoule à renouveler en cas de besoin une fois.

0,1 %, Sirop à → 3 à 4 cuillères à soupe de 15 ml par jour.

25 MG, Dragée à → 1 à 2 comprimés le soir,

10. SOLUTES

- Bicarbonate de sodium Dosage 4.2 %

- Chlorure de Sodium Dosage 0,9 %

- Glycocolle (pour résection monopolaire)



Annexe 2: Liste des dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge de la maladie

Traitements	Situations particulières
Chambre et cathéter implantables	Chimiothérapie éventuellement à domicile
Poches d'urostomies, tampons, collecteurs et pâte pour protection péristomiale	Stomies
Sondes urinaires: foley et double courant	Selon besoin après la chirurgie
Tubulure en Y	Résection, Irrigation et décaillotage
Sonde de néphrostomie	Insuffisance rénale aigue obstructive
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales	Traitement de la dénutrition par voie orale et entérale
Bas de contention	Selon besoin

Annexe 3: Liste des Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique, est multidisciplinaire, elle concerne notamment:

- Médecin généraliste
- Urologue
- Oncologue médical
- Radiologue
- Oncologue radiothérapeute
- Pathologiste
- Gériatre
- Biologiste
- Anesthésiste
- Psychologue
- Médecin du travail
- Tabacologue
- Personnels paramédicaux: infirmier spécialisé en stomathérapie, assistant socio-éducatif, diététicien.

D'autres professionnels peuvent être sollicités en fonction du contexte clinique. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).



