



Avant sa publication, ce guide de pratique a été révisé par le comité responsable des guides de pratique de l'AUC, par les membres de l'AUC et par le conseil d'administration de l'AUC.

Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada pour la prise en charge du cancer de la vessie sans envahissement musculaire – version intégrale

*Bimal Bhindi, M. D., C. M., M. Sc., FRCSC^{*1}; Ronald Kool, M. D.^{*2}; Girish S. Kulkarni, M. D., Ph. D., FRCSC³; D. Robert Siemens, M. D., FRCSC⁴; Armen G. Aprikian, M. D., FRCSC²; Rodney H. Breau, M. D., M. Sc., FRCSC⁵; Fadi Brimo, M. D., FRCP⁶; Adrian Fairey, M. D., FRCSC⁷; Christopher French, M. D., FRCSC⁸; Nawar Hanna, M. D., M. Sc., FRCSC⁹; Jonathan I. Izawa, M. D., FRCSC¹⁰; Louis Lacombe, M. D., FRCSC¹¹; Victor McPherson, M. D., M. Sc., FRCSC²; Ricardo A. Rendon, M. D., FRCSC¹²; Bobby Shayegan, M. D., FRCSC¹³; Alan I. So, M. D., FRCSC¹⁴; Alexandre R. Zlotta, M. D., Ph. D., FRCSC¹⁵; Peter C. Black, M. D., FRCSC, FACS¹⁴; Wassim Kassouf, M. D., C. M., FRCSC²*

¹Section d'urologie, Département de chirurgie, Université de Calgary, Calgary (Alb.), Canada; ²Division d'urologie, Département de chirurgie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; ³Division d'urologie, Département de chirurgie, Princess Margaret Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁴Département d'urologie, Université Queen's, Kingston (Ont.), Canada; ⁵Division d'urologie, Université d'Ottawa, Épidémiologie clinique, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; ⁶Département de pathologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; ⁷Division d'urologie, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; ⁸Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Memorial de Terre-Neuve, Saint John's (T.-N.-L.), Canada; ⁹Département d'urologie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ¹⁰Département de chirurgie, Division d'urologie, Université Western, London (Ont.), Canada; ¹¹Département de chirurgie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec (Qc), Canada; ¹²Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; ¹³Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ¹⁴Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ¹⁵Division d'urologie, Département de chirurgie, Sinai Health System et Département d'oncologie chirurgicale, Réseau universitaire de santé, Toronto (Ont.), Canada

*Co-auteurs principaux avec contributions égales.

Citer comme suit à l'origine : Bhindi B, Kool R, Kulkarni GS *et al.* Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer – Full-text. *Can Urol Assoc J* 2021;15(8):E424-57. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.7367>

Publié en ligne (en anglais) le 26 avril 2021

Table des matières

Résumé des énoncés du guide de pratique.....	R77
Introduction.....	R83
Méthodologie.....	R83
1. Facteurs de risque	R84
1.1 Tabagisme	R84
1.2 Risque professionnel.....	R84
1.3 Autres	R84
2. Symptômes et diagnostic.....	R85
3. Facteurs pronostiques de récurrence et de progression.....	R86
3.1 Stade et grade	R86
3.2 Carcinome <i>in situ</i>	R87
3.3 Envahissement lymphovasculaire.....	R87
3.4 Étendu de l'envahissement.....	R88
3.5 Fardeau tumoral.....	R88
3.6 Observations précoces à la cystoscopie	R89
3.7 Histologie	R89
4. Stratification du risque.....	R89
5. Résection transurétrale de la tumeur de la vessie (RTUTV).....	R90
5.1 Optimisation de la RTUTV.....	R91
5.1.1 Cystoscopie en lumière bleue.....	R91

5.1.2 Imagerie à bande étroite.....	R92
5.1.3 RTUTV en monobloc.....	R92
5.2 RTUTV de restadification.....	R93
5.3 Biopsies aléatoires de la vessie	R94
5.4 Atteinte de l'urètre prostatique.....	R94
6. Traitement intravésical.....	R96
6.1 Chimiothérapie intravésicale.....	R96
6.1.1 Instillation unique de chimiothérapie après RTUTV.....	R96
6.1.2 Chimiothérapie intravésicale adjuvante	R98
6.1.3 Traitement assisté par un dispositif.....	R99
6.2 BCG.....	R100
6.2.1 Issues oncologiques et BCG	R100
6.2.2 Calendrier d'administration, dose et souches.....	R100
6.2.3 Toxicité du BCG	R101
6.2.4 Échec du traitement par BCG	R101
6.2.5 Prise en charge des cas de CVSEM ne répondant pas au BCG.....	R102
6.2.6 Ajustements thérapeutiques en cas de pénurie de BCG seulement.....	R106
7. Cystectomie en temps opportun.....	R108
8. Suivi.....	R109
9. Références.....	R111

Résumé des énoncés du guide de pratique

Facteurs de risque

1. Le tabagisme, actuel ou antérieur, est le facteur de risque le plus couramment associé au cancer de la vessie; il faut encourager tous les patients à cesser de fumer (*niveau de preuve [NP] 3, forte recommandation*).

Symptômes et diagnostic

2. On recommande la cystoscopie en lumière blanche (CS, pour *cystoscopie standard*) pour l'évaluation initiale des cas soupçonnés de cancer de la vessie. Dans la mesure du possible, il faut recourir à un cystoscope flexible (*NP 1, forte recommandation*).
3. On recommande la cytologie urinaire (urine recueillie lors de la miction ou par lavage de vessie) comme examen complémentaire à la cystoscopie lorsqu'on soupçonne la présence d'un cancer de la vessie (*NP 2, forte recommandation*).
4. On recommande un examen par imagerie des voies urinaires supérieures pour établir le bilan initial des cas soupçonnés de cancer de la vessie (*NP 3, forte recommandation*).

Facteurs pronostiques de récurrence et de progression de la maladie

5. Les plus importants facteurs pronostiques de récurrence et de progression du cancer de la vessie sans envahissement musculaire (CVSEM) sont le stade et le grade (*NP 2*). Tous les patients atteints de cancer de la vessie doivent subir une stadification minutieuse et, plus particulièrement dans le cas du CVSEM, il est primordial de déterminer le grade pour orienter la prise de décisions futures concernant le traitement (*NP 2, forte recommandation*).
6. Parmi les autres facteurs pronostiques, notons un âge supérieur à 70 ans, une tumeur volumineuse (≥ 3 cm), de multiples tumeurs, la présence d'un carcinome *in situ* (CIS) concomitant, un envahissement important de la *lamina propria*, des antécédents de plus d'une récurrence par année, et un statut à la première évaluation après résection transurétrale de la tumeur vésicale (RTUTV) (*NP 2*), ainsi qu'un envahissement lymphovasculaire (ELV) (*NP 3*).
7. Les variants histologiques agressifs, comme les variants micropapillaires, plasmacytoïdes et sarcomatoïdes, sont associés à un risque accru de sous-évaluation du stade et de progression (*NP 3*). Il faut envisager de procéder à un examen pathologique, de préférence effectué par un uropathologiste spécialisé, lorsqu'on soupçonne la présence d'un variant histologique ou lorsqu'on observe des tumeurs atypiques à la RTUTV (p. ex. masse sessile) (*NP 3, faible recommandation*).

Stratification du risque

8. Tous les cas de CVSEM doivent être stratifiés en fonction des risques de récurrence et de progression afin d'assurer un counseling adéquat et une bonne planification du traitement (*NP 2, forte recommandation*). Le système modifié de stratification du risque de l'Association des urologues du Canada (AUC) est un bon outil pour servir cet objectif.

Résection transurétrale

9. Les patients présentant une tumeur de la vessie doivent subir une RTUTV initiale pour confirmer le diagnostic et permettre une évaluation pathologique (*NP 2, forte recommandation*).
10. La RTUTV initiale vise une résection tumorale complète avec échantillonnage du détrusor sous-jacent comme première étape du traitement à visée curative du CVSEM (*NP 2, forte recommandation*). On peut omettre l'échantillonnage musculaire lors de la RTUTV initiale

- chez les patients porteurs d'une tumeur de stade Ta qu'on croit de bas grade ou d'un CIS (NP 3, faible recommandation).
11. Lorsqu'on y a accès, la cystoscopie en lumière bleue (CLB) (NP 1, faible recommandation) ou en imagerie à bande étroite (NP 2, faible recommandation) peut accroître la détection de tumeurs lors de la première RTUTV et réduire le risque de récurrence.
 12. Une RTUTV de restadification doit être effectuée chez les patients atteints de CVSEM de stade T1, ou lorsqu'on n'a pu procéder à une résection complète lors de la première RTUTV (NP 2, forte recommandation). Il n'est pas nécessaire de procéder à une RTUTV de restadification chez les patients qui subiront ensuite une cystectomie radicale (CR) en fonction des résultats de la première RTUTV.
 13. Dans certains cas de tumeurs de stade Ta de haut grade (p. ex. tumeurs volumineuses ou multiples), on peut envisager une RTUTV de restadification (NP 3, faible recommandation).
 14. On propose que la RTUTV de restadification ait lieu dans les six semaines suivant la première résection (NP 3, faible recommandation).
 15. Les patients présentant un résultat positif à une cytologie urinaire mais dont la vessie est d'apparence normale à la cystoscopie en lumière blanche et à l'imagerie des voies urinaires supérieures courent un risque accru de présenter un CIS occulte et doivent subir des biopsies aléatoires de la vessie (ou une cystoscopie en lumière bleue avec biopsies dirigées) (NP 2, forte recommandation).
 16. Des biopsies au niveau de l'urètre prostatique ou une résection transurétrale de l'urètre prostatique doivent être incluses dans les biopsies aléatoires de la vessie en présence d'un résultat positif à la cytologie urinaire lorsque la vessie est d'apparence normale à la cystoscopie en lumière blanche et lorsque les voies urinaires supérieures semblent normales à l'imagerie (NP 3, forte recommandation).
 17. On peut aussi envisager une biopsie au niveau de l'urètre prostatique (ou une résection transurétrale) en présence d'un CIS important de la vessie ou d'une tumeur située dans le col de la vessie ou au niveau du trigone (NP 3, faible recommandation).
 18. Les patients présentant une atteinte de l'urètre prostatique avec un CIS confiné à la muqueuse urétrale peuvent être traités de façon conservatrice par résection transurétrale de la prostate (RTUP) suivie d'une instillation intravésicale du bacille de Calmette et Guérin (BCG) (NP 3, faible recommandation). Il faut envisager de répéter les biopsies dans l'urètre prostatique après le traitement d'induction par BCG (NP 3, faible recommandation). La CR est une option de rechange qu'on peut présenter au patient (NP 4, faible recommandation).
 19. Il faut envisager de procéder à une CR chez les patients atteints d'un cancer de stade T1 de haut grade ou d'un CIS s'étendant dans les canaux prostatiques (NP 3, faible recommandation). Une RTUP suivie d'une instillation intravésicale de BCG est une autre option. Dans ces cas, il faut envisager une surveillance étroite par des biopsies répétées au niveau de l'urètre prostatique après traitement d'induction par BCG (NP 3, faible recommandation).
 20. Dans les cas d'envahissement du stroma prostatique, on recommande une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une CR (NP 3, forte recommandation; consulter le guide de pratique de l'AUC sur la prise en charge du CVEM).

Instillation unique d'une chimiothérapie après une RTUTV

21. Il faut offrir cette modalité de traitement (instillation unique de mitomycine C, d'épirubicine, de doxorubicine, de pirarubicine ou de gemcitabine) à tous les patients chez qui on soupçonne un CVSEM à faible risque et traités par RTUTV; elle doit être administrée dans les 24 heures suivant une résection endoscopique (NP 1, forte recommandation).
22. L'instillation unique de chimiothérapie est recommandée dans les cas de CVSEM à risque intermédiaire et chez les patients présentant ≤ 1 récurrence/année et un score OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer) de récurrence < 5 (NP 1,

forte recommandation). Il faut discuter de cette modalité même lorsqu'une autre chimiothérapie intravésicale adjuvante est prévue (*NP 2, faible recommandation*).

23. Le bienfait de l'instillation unique de chimiothérapie chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé n'est pas clair lorsqu'une instillation intravésicale de BCG est prévue comme traitement adjuvant (*NP 3*).
24. Il ne faut pas administrer une instillation unique de chimiothérapie après une résection importante ou lorsqu'on soupçonne une perforation de la vessie (*NP 3, forte recommandation*).

Chimiothérapie intravésicale adjuvante

25. Il faut songer à prescrire une chimiothérapie intravésicale adjuvante d'induction aux patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire (*NP 1, forte recommandation*) suivie d'un traitement d'entretien pendant un an au maximum (*NP 3, faible recommandation*), ou un traitement d'induction par BCG suivi d'un traitement d'entretien par ce même agent (voir l'énoncé 30).
26. Une sous-stratification des patients à risque intermédiaire atteints d'un CVSEM de stade Ta de bas grade récidivant peut servir à orienter les décisions concernant le traitement adjuvant (*NP 3, faible recommandation*). À cette fin, il faut tenir compte de quatre facteurs : nombre de tumeurs, taille (≥ 3 cm), intervalle avant une récurrence (< 1 an), et fréquence des récurrences (> 1 /an).
 - Les patients atteints d'un CVSEM à risque faible/intermédiaire (0 facteur) peuvent être traités de la même façon que les patients à faible risque, soit avec une instillation unique de chimiothérapie seulement (*NP 3, faible recommandation*).
 - Les patients atteints d'un CVSEM à risque intermédiaire/élevé (≥ 3 facteurs) peuvent être traités comme des patients à risque élevé, par traitement d'induction et d'entretien par BCG (*NP 3, faible recommandation*).
27. On peut offrir aux patients qui présentent une récurrence pendant la chimiothérapie intravésicale un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien par BCG (*NP 3, faible recommandation*).
28. Même si la chimiothérapie intravésicale administrée sous forme de traitement assisté par un dispositif a donné des résultats prometteurs dans de petits essais contrôlés avec répartition aléatoire, d'autres études sont nécessaires pour valider son utilisation clinique systématique.

Traitement intravésical adjuvant par BCG

29. Le traitement de référence pour réduire les taux de récurrence et de progression de la maladie chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé est le traitement par BCG avec phase d'induction (instillations hebdomadaires pendant six semaines) suivie d'une phase d'entretien de trois ans (instillations hebdomadaires pendant trois semaines aux mois 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36) (*NP 1, forte recommandation*).
30. Lorsque le BCG est administré pour traiter un CVSEM à risque intermédiaire, un traitement d'induction (instillations hebdomadaires pendant six semaines) suivi d'un traitement d'entretien sur un an (instillations hebdomadaires sur trois semaines aux mois 3, 6 et 12) est recommandé (*NP 1, forte recommandation*).
31. Une CR avec curage ganglionnaire pelvien est la norme de soins dans les cas de cancer de la vessie ne répondant pas au BCG chez les patients aptes à subir une intervention chirurgicale (*NP 3, forte recommandation*). Chez les patients atteints d'un CIS ou d'une tumeur de stade Ta de haut grade qui ne répond pas au BCG, on peut envisager un traitement de préservation de la vessie de deuxième intention avant la CR (*NP 3, faible recommandation*).
32. On a signalé une efficacité prometteuse avec le pembrolizumab par voie intraveineuse, l'oportuzumab monatox par voie intravésicale, le nadofaragène firadénovec et l'association du BCG et du N-803. Ces traitements doivent être vus comme des options potentielles chez

les patients atteints d'un CIS ne répondant pas au BCG et à qui une CR ne convient pas ou qui refusent cette intervention (*NP 2, faible recommandation*).

33. D'autres options, comme un traitement séquentiel par voie intravésicale par gemcitabine et docetaxel (traitement d'induction et d'entretien) peuvent être envisagées chez les patients atteints d'un cancer qui ne répond pas au BCG et qui ne peuvent pas subir de CR ou qui refusent cette intervention (*NP 3, faible recommandation*). D'autres possibilités comprennent un traitement intravésical d'association (p. ex. traitement séquentiel par gemcitabine/mitomycine C, BCG + interféron si possible) ou une monothérapie intravésicale (mitomycine C, épirubicine, docetaxel, gemcitabine) (*NP 3, faible recommandation*).
34. On peut envisager d'inscrire à des essais cliniques des patients qui ne répondent pas au BCG et à qui une CR ne convient pas ou qui refusent cette intervention.

Ajustements thérapeutiques en cas de pénurie de BCG seulement

35. Une chimiothérapie intravésicale est recommandée comme option de première intention chez les patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire pendant une pénurie de BCG. Si un traitement par BCG est prévu en deuxième intention dans cette population, on peut administrer le traitement d'induction avec une dose réduite (correspondant à la moitié ou au tiers de la dose) et omettre le traitement d'entretien (*NP 3, faible recommandation*).
36. Chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé, on recommande le plein traitement par BCG (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien) (*NP 1, forte recommandation*). Ce n'est qu'en cas de pénurie de BCG, lorsqu'il n'est pas possible d'administrer la dose complète en raison d'un approvisionnement limité, qu'une réduction de la dose à la moitié ou au tiers peut être envisagée, tandis que le traitement d'entretien peut être réduit à un an (*NP 3, faible recommandation*).
37. Si le BCG n'est pas disponible, une chimiothérapie à un seul agent (p. ex. mitomycine C, gemcitabine) ou une association séquentielle de chimiothérapie intravésicale (p. ex. gemcitabine/docetaxel) est recommandée avec un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien mensuel pendant un an au maximum (*NP 3, faible recommandation*).

Cystectomie en temps opportun

38. Il faut considérer une CR d'emblée chez les patients atteints d'un CVSEM diffus avec tumeur volumineuse ne pouvant être réséquée par voie endoscopique (*NP 3, forte recommandation*).
39. Il faut offrir une CR d'emblée aux patients atteints d'un cancer de stade T1 de haut grade comportant d'autres caractéristiques pathologiques indésirables, dont : variant histologique (p. ex. micropapillaire, plasmacytoïde, sarcomatoïde), envahissement important de la *lamina propria* ou envahissement de la musculature ou au-delà de la musculature (stade T1b/c), présence d'un ELV, CIS concomitant dans la vessie ou l'urètre prostatique, tumeurs multiples et volumineuses (≥ 3 cm), ou tumeur de stade T1 de haut grade persistante lors de la RTUTV de restadification (*NP 3, forte recommandation*).

Suivi

40. On recommande que la première cystoscopie de surveillance ait lieu trois mois après la RTUTV chez tous les patients (*NP 2, forte recommandation*).
41. Il faut recourir à une stratégie de surveillance fondée sur le risque chez les patients ne présentant aucun signe évoquant une récurrence lors de la cystoscopie après 3 mois :
 - Les patients à faible risque peuvent être suivis par une cystoscopie après un an, puis une fois par année sur cinq ans (*NP 3, faible recommandation*). Il n'est pas nécessaire d'ajouter une cytologie urinaire dans les examens de suivi des patients à faible risque (*NP 4, faible recommandation*).

- Il faut faire le suivi des patients à risque intermédiaire avec des cystoscopies et une cytologie urinaire tous les 3 à 6 mois lors des deux premières années, tous les 6 à 12 mois lors de la troisième année, et une fois par année par la suite (*NP 3, faible recommandation*).
 - Suivre les patients à risque élevé avec des cystoscopies et une cytologie urinaire tous les 3 à 4 mois pendant les deux premières années, tous les six mois pendant les années 3 et 4 et chaque année par la suite (*NP 3, faible recommandation*).
42. On recommande une imagerie des voies urinaires supérieures avec des biopsies aléatoires de la vessie ou de l'urètre prostatique (ou le recours à la CLB avec biopsies dirigées) si la cytologie urinaire donne un résultat positif et que la vessie est d'apparence normale à la CS pendant la surveillance (*NP 3, faible recommandation*).
43. On recommande une imagerie des voies urinaires supérieures pendant la première année et tous les deux ans par la suite chez les patients à risque élevé (*NP 3, faible recommandation*).
44. On peut envisager une fulguration sous anesthésie locale pour retirer les petites tumeurs papillaires (< 5 mm) chez les patients ayant des antécédents de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin ou un CVSEM de stade Ta de bas grade lorsque la cytologie urinaire donne un résultat négatif (*NP 3, faible recommandation*).

Introduction

Le cancer de la vessie vient au cinquième rang des cancers dans le monde¹. Au Canada, en 2020, l'incidence estimée était de 12 200 nouveaux cas et de 2 600 décès associés à cette maladie². Des études de population menées au Canada laissent croire que l'incidence est demeurée stable de 2010 à 2015³. Cela dit, des estimations plus récentes montrent une hausse de l'incidence de 2018 à 2020, passant de 21,8 à 25 cas pour 100 000². Le cancer de la vessie vient au quatrième rang des cancers chez l'homme, représentant 8,1 % de tous les diagnostics de cancer, et le rapport hommes/femmes est de 3:1. On considère ce cancer comme une maladie liée au vieillissement, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 73 ans. La prévalence est plus élevée dans les pays industrialisés et riches en ressources, les taux d'incidence les plus élevés ayant été observés en Amérique du Nord, en Europe et en Asie occidentale⁴. Environ 75 % de toutes les tumeurs de la vessie sont diagnostiquées au stade précoce et sont classées comme des cancers de la vessie sans envahissement musculaire (CVSEM). Le CVSEM correspond aux stades cliniques Tis (carcinome *in situ* [CIS]), Ta et T1 selon la huitième édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer et de l'Union internationale contre le cancer (tableau 1)⁵. Soit ces tumeurs sont confinées à la couche muqueuse, soit elles envahissent la couche sous-muqueuse (*lamina propria*) de la paroi de la vessie sans envahir le détrusor sous-jacent (*muscularis propria*). En dépit d'un bon pronostic, le CVSEM est associé à des taux élevés de récurrence, et dans certains cas, progressera vers une tumeur avec envahissement musculaire (stade T2 ou plus élevé). Les 25 % restants de cas de tumeurs de la vessie présentent un envahissement musculaire (CVEM) dès le diagnostic (cT2–T4) ou sont métastatiques (cM1) et sont associés à des taux élevés de mortalité. La prise en charge du CVEM et du cancer de la vessie métastatique est abordée dans des guides de pratique distincts publiés par l'AUC^{6,7}. Par ailleurs, le coût estimé à vie du cancer de la vessie est parmi les plus élevés de tous les cancers en raison de la nécessité d'une surveillance étroite et des taux élevés de récurrence et de progression de la maladie, qui appellent souvent de multiples intentions de traitement^{8,9}.

Méthodologie

Pour ce guide de pratique actualisé, une revue non systématique de la littérature a été réalisée à l'aide de Medline et PubMed avec mots-clés et termes MeSH. Des sections déjà publiées de la version de 2015¹⁰ ont été réorganisées et mises à jour avec l'ajout de données de récents articles publiés entre le 14 octobre 2015 et le 13 février 2021.

On a attribué aux énoncés fournis ici concernant les interventions et les pronostics un niveau de preuve (NP)

Tableau 1. Classification TNM du cancer de la vessie – AJCC UICC, 8^e édition

T – tumeur primaire	
TX	La tumeur primaire ne peut être évaluée
T0	Aucun signe évoquant une tumeur primaire
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome urothélial <i>in situ</i> : « tumeur sans relief »
T1	La tumeur envahit la <i>lamina propria</i> (tissu conjonctif sous-épithélial).
T2	La tumeur envahit la musculature (détrusor)
T3	La tumeur envahit les tissus mous périvésicaux
T3a	Envahissement microscopique
T3b	Envahissement macroscopique (masse extravésicale)
T4	La tumeur extravésicale envahit l'un des éléments suivants : stroma prostatique, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
T4a	La tumeur envahit le stroma prostatique, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin.
T4b	La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale.
N – ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions lymphatiques
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique régional dans le vrai pelvis (périvésical, obturateur, iliaque externe ou sacré)
N2	Métastases multiples des ganglions lymphatiques régionaux dans le vrai pelvis (périvésicaux, obturateurs, iliaques externes ou sacrés)
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques iliaques communs
M – métastase à distance	
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Ganglions lymphatiques non régionaux (au-delà des vaisseaux iliaques communs)
M1b	Autres métastases à distance

fondé sur la version modifiée de la classification de 2009 de l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine utilisée par la Consultation conjointe de la Société internationale d'urologie et l'International Consultation on Urological Disease (SIU-ICUD) sur le cancer de la vessie, publiée en 2017 (tableau 2)¹¹. De plus, les énoncés de recommandation ont été classés comme étant forts ou faibles selon une approche GRADE modifiée¹². La force de chaque recommandation a été déterminée selon la qualité des données, l'ampleur, la précision et la constance estimées de l'effet, et l'équilibre entre les bienfaits et les méfaits potentiels, l'utilisation des ressources, les jugements de valeur et les préférences des patients. On a utilisé les lignes directrices sur le CVSEM préparées par l'Association européenne d'urologie (EAU), l'American Urological Association (AUA), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) à titre comparatif¹³⁻¹⁶.

Tableau 2. Niveaux de preuve

Niveau de preuve	Études sur l'intervention	Études sur le pronostic
1	Méta-analyse d'essais contrôlés avec répartition aléatoire Essai contrôlé avec répartition aléatoire de bonne qualité	Méta-analyse des études de cohorte initiales
2	Essai contrôlé avec répartition aléatoire de faible qualité Étude de cohorte prospective de bonne qualité	Étude de cohorte initiale
3	Étude cas-témoins rétrospective de bonne qualité ou étude de cohorte	Étude de cohorte ou groupe témoin d'une étude contrôlée avec répartition aléatoire
4	Opinion d'experts	Série de cas, étude cas-témoin ou étude de cohorte pronostique de mauvaise qualité

1. Facteurs de risque

- **Le tabagisme, actuel ou antérieur, est le facteur de risque le plus couramment associé au cancer de la vessie; il faut encourager tous les patients à cesser de fumer** (*NP 3, forte recommandation*).

1.1. Tabagisme

Parmi plusieurs facteurs de risque bien établis, l'usage du tabac est le plus remarquable, 50 % des cas de cancer de la vessie lui étant imputés^{17,18}. En 2016, Cumberbatch *et al.* ont mené une méta-analyse portant sur 83 études et ont noté un risque relatif de cancer de la vessie de 3,47 et 2,04 chez des fumeurs actuels et d'anciens fumeurs, respectivement, comparativement à des personnes n'ayant jamais fumé¹⁹. Des antécédents de tabagisme sont associés à une hausse par un facteur de trois du risque de présenter un cancer de la vessie, et le risque est associé de façon linéaire avec la quantité et la durée de l'exposition, en paquets-années^{20,21}. Le bienfait associé à l'abandon du tabac repose sur de faibles données probantes, et une évaluation prospective est requise^{19,22,23}. Néanmoins, il faut fortement inciter les patients à cesser de fumer après un diagnostic de cancer de la vessie, l'abandon du tabac ayant l'avantage additionnel potentiel de réduire le risque de présenter d'autres types de cancer (p. ex. cancer du poumon) et des maladies cardiovasculaires (*NP 3, forte recommandation*)^{23,24}. L'usage de la cigarette électronique (vapoteuse) peut aussi être associé à un risque de cancer de la vessie, car des carcinogènes semblables ont été détectés dans l'urine chez tous les utilisateurs de cigarettes, électroniques ou non électroniques (p. ex. o-toluidine et 2-naphthylamine)²⁵. Une récente revue systématique portant sur 22 études a montré qu'au total, 40 composés liés à la

formation potentielle d'une tumeur dans la vessie avaient été repérés dans l'urine d'utilisateurs de cigarettes électroniques, dont 12 sont classés dans le groupe 1 (carcinogènes chez l'humain) selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)²⁶. Jusqu'à présent, cependant, il a été difficile de définir un lien de causalité direct entre la cigarette électronique et le cancer de la vessie en raison des limites des études actuelles, comme la double exposition (patients exposés à plus d'un produit du tabac) et le besoin d'un suivi plus long. Il faut aviser les patients du risque de cancer de la vessie en lien avec l'usage de cigarettes électroniques.

Le rôle du cannabis dans le cancer de la vessie a été examiné dans une petite étude dont les résultats portent à croire qu'il pourrait y avoir hausse du risque, en raison d'une proportion plus élevée de consommateurs de cannabis parmi les patients atteints de cancer de la vessie comparativement au groupe témoin²⁷. Cela dit, cette étude était limitée par la petite taille de l'échantillon et un biais de sélection²⁷. Plus récemment, une étude avec large cohorte comptant plus de 84 000 hommes a évalué l'incidence du cancer de la vessie chez des utilisateurs de tabac et de cannabis²⁸. L'usage du cannabis a été associé à une réduction du risque de cancer de la vessie de 45 % (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,55, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,31–1,00) lorsqu'on ajuste pour tenir compte des autres facteurs de confusion²⁸. Même si on a avancé la possibilité d'un rôle antiprolifératif des cannabinoïdes dans les cancers des voies urinaires, d'autres études prospectives sont requises pour valider cette hypothèse²⁹.

1.2. Risque professionnel

L'exposition professionnelle est la seconde cause en importance du cancer de la vessie, et a été signalée comme étant en cause dans environ 8 à 10 % des cas pendant les années 80. De nouvelles mesures législatives liées au milieu de travail ont amené une baisse de ce taux, maintenant d'environ 5 %³⁰⁻³². Les carcinogènes les plus importants sont ceux associés aux industries du caoutchouc (2-naphthylamine), du plastique (1,1-dichloroéthane, 4,4'-méthylènebis[2-chloroaniline] – MOCA – et 4,4'-méthylènedianiline) et des teintures (amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques)^{33,34}. Dans une méta-analyse de 263 études portant sur plus de 30 millions de personnes, 42 professions ont été associées à un risque accru de cancer de la vessie, le risque le plus élevé étant noté chez les travailleurs d'usine (risque relatif [RR] : 16,6; IC à 95 % : 2,1–131,31) et les travailleurs de l'industrie des teintures (RR : 13,4; IC à 95 % : 1,5–48,21)³².

1.3. Autres

Un âge avancé est un facteur de risque indépendant de cancer de la vessie, et l'incidence augmente grandement

après 65 ans, atteignant son niveau maximal à 84 ans³⁵. L'âge médian au moment du diagnostic de cancer de la vessie est de 73 ans³⁶. En outre, plus de 80 % des décès par cancer de la vessie surviennent chez des patients de plus de 65 ans³⁷. Le sexe est un facteur de risque bien connu, le rapport hommes/femmes pour l'incidence étant de 3:1. Les disparités liées au genre et au sexe sont multifactorielles; on les croyait par le passé liées à une exposition inégale aux carcinogènes (p. ex. tabac, exposition en milieu professionnel), à des facteurs hormonaux et à des retards dans l'établissement du diagnostic³⁸⁻⁴¹. De plus, les femmes ont aussi tendance à présenter un cancer plus agressif au moment du diagnostic (c.-à-d. une proportion plus élevée de CVEM) et une proportion plus élevée de certains variants histologiques (p. ex. carcinome épidermoïde), qui mènent vers des issues plus sombres^{42,43}. En particulier dans le cas du CVSEM, les femmes semblent présenter un risque accru de récurrence lorsqu'elles sont traitées par instillation intravésicale de bacille de Calmette et Guérin (BCG), selon une méta-analyse portant sur 23 754 patients⁴⁴. À l'heure actuelle, d'autres facteurs biologiques font l'objet d'études qui tentent d'expliquer les disparités liées au sexe dans le cancer de la vessie, et en fin de compte, d'optimiser la prestation de soins de santé et de favoriser un diagnostic plus rapide et un traitement approprié afin d'atténuer ces disparités⁴⁵⁻⁴⁸.

Une irradiation antérieure du pelvis pour traiter d'autres cancers a été associée à un second cancer, y compris un cancer de la vessie. Par exemple, après une radiothérapie pour traiter un cancer de la prostate, le RRI d'apparition d'un cancer de la vessie est de 1,67 (IC à 95 % : 1,55-1,80), et l'intervalle médian entre l'exposition et le diagnostic de cancer de la vessie est de 58 mois (écart interquartile [EIQ] : 31-93)^{49,50}. Le risque de cancer de la vessie est accru chez les patients exposés à l'arsenic (p. ex. dans l'eau potable)¹⁸. L'association entre d'autres facteurs alimentaires et le cancer de la vessie suscite la controverse et nécessite d'autres études^{18,51}. Le cyclophosphamide, la phénacétine et la chlornaphazine sont des carcinogènes répertoriés qui peuvent causer un cancer de la vessie, selon le CIRC⁵². D'autres médicaments, comme la pioglitazone, peuvent être associés à un risque de cancer de la vessie, bien que les données probantes à ce jour restent controversées⁵³⁻⁵⁶.

Une prédisposition génétique au cancer de la vessie a été établie. Les mutations héréditaires dans les gènes de détoxification des carcinogènes, comme les gènes *NAT2* et *GSTM1*, peuvent mener à une exposition accrue à des carcinogènes (p. ex. les composants du tabac) et un risque accru de cancer de la vessie⁵⁷. Le syndrome de Lynch (SL), aussi connu sous le nom de cancer colorectal héréditaire sans polyposé, est causé par une mutation germinale autosomique dominante dans des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN⁵⁸. Le SL est relié à des cancers du colon et hors du colon, y compris le carcinome urothélial des voies

urinaires supérieures. Une étude menée par Skeldon *et al.* a laissé entendre que le SL est également associé au cancer de la vessie, vu que plus de 6 % des patients porteurs d'une mutation précise du gène *MSH2* ont reçu un tel diagnostic⁵⁹. Par conséquent, il est important que les urologues soient au courant des corrélations avec le SL afin de procéder au dépistage requis et de bien conseiller les patients atteints de cancer de la vessie⁶⁰.

Une inflammation chronique de la muqueuse de la vessie (p. ex. infections récurrentes des voies urinaires et cathéters à demeure) est également associée à un risque accru de cancer de la vessie¹⁸. Par ailleurs, une infection par *Schistosoma haematobium* est une cause bien connue d'inflammation chronique de la vessie et est associée à un risque accru de carcinome épidermoïde de la vessie^{18,61}. Le cancer de la vessie induit par la schistosomiase est plus fréquent dans les pays en voie de développement, comme l'Égypte, mais son incidence a diminué au cours des 20 dernières années, de sorte que le carcinome urothélial a remplacé le carcinome épidermoïde comme type histologique le plus courant du cancer de la vessie dans ces pays également⁶².

2. Symptômes et diagnostic

- **On recommande la cystoscopie en lumière blanche pour l'évaluation initiale des cas soupçonnés de cancer de la vessie. Dans la mesure du possible, il faut recourir à un cystoscope flexible (NP 1, forte recommandation).**
- **On recommande la cytologie urinaire (urine recueillie lors de la miction ou par lavage de vessie) comme examen complémentaire à la cystoscopie lorsqu'on soupçonne la présence d'un cancer de la vessie (NP 2, forte recommandation).**
- **On recommande un examen par imagerie des voies urinaires supérieures pour établir le bilan initial des cas soupçonnés de cancer de la vessie (NP 3, forte recommandation).**

L'évaluation d'un cancer de la vessie soupçonné inclut une anamnèse complète et un examen physique ciblé, suivis d'une cystoscopie et d'une épreuve d'imagerie. Les résultats de l'échographie dépendent du technicien, et par le passé, la sensibilité et la spécificité de cet examen pour déceler un cancer de la vessie étaient de 91 % et de 79,3 %, respectivement, avec une exactitude globale de 88 %⁶³. Cela dit, l'exactitude diminue de manière radicale pour la définition des lésions < 5 mm, et son utilité pour la stadification du cancer de la vessie et pour écarter un carcinome urothélial des voies urinaires supérieures est limitée⁶⁴. L'imagerie transversale est donc recommandée dans le bilan initial du cancer de la vessie, en particulier chez les patients présentant une hématurie macroscopique. La tomographie assistée par ordinateur (TDM) avec agent de contraste et images différées est l'option de

première intention, montrant une sensibilité (85 %) et une spécificité (94 %) élevées dans la détection des tumeurs de la vessie avec une exactitude diagnostique de 90 %⁶⁵. Malgré ses limites dans la détermination de la profondeur de l'envahissement (CVSEM vs CVEM), la TDM est importante pour évaluer la présence concomitante d'un carcinome urothélial des voies urinaires supérieures (présent chez environ 2 % des cas de cancer de la vessie) et d'une hydro-urétéro-néphrose (associée à un cancer de la vessie de stade T plus élevé), et pour écarter la possibilité de métastases (NP 3, forte recommandation)^{66,67}.

Récemment, une évaluation normalisée de la stadification locale de tumeurs de la vessie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique a été proposée — le système de rapports et de données en imagerie vésicale (Vesical Imaging-Reporting and Data System, ou VI-RADS)⁶⁸. L'objectif était de limiter les erreurs de stadification et d'optimiser le traitement du cancer de la vessie en améliorant l'exactitude de la prédiction de l'envahissement de la musculature au moment du diagnostic⁶⁸. Dans une méta-analyse de six études, le système VI-RADS a pu prédire l'envahissement musculaire avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90 % chez les patients subissant une résection transurétrale (RTU) ou une cystectomie radicale (CR)⁶⁹. Malgré des résultats prometteurs, le système VI-RADS doit toujours être validé dans des études prospectives de plus grande envergure afin d'en déterminer la valeur ajoutée par rapport à la RTU seule et d'établir le moment idéal pour procéder à l'IRM (avant ou après la RTU initiale).

La cystoscopie en lumière blanche (CS pour *cystoscopie standard*) est la pierre angulaire de l'établissement du diagnostic de cancer de la vessie. Des essais contrôlés avec répartition aléatoire (ECRA) ont montré que l'usage d'un cystoscope flexible chez les hommes réduit la douleur et améliore l'acceptation de cette intervention par les patients (NP 1)^{70,71}. De même, un récent ECRA a montré des niveaux de douleur plus faibles chez des patientes, en comparaison avec l'utilisation d'un cystoscope rigide⁷². Par conséquent, il faut procéder à la CS initiale à l'aide d'un gel lubrifiant et d'un cystoscope flexible dans la mesure du possible (NP 1, forte recommandation). D'autre part, les articles publiés ne font pas ressortir de manière constante un quelconque avantage lié à l'utilisation d'un lubrifiant anesthésiant pour soulager la douleur lors d'une cystoscopie flexible, par rapport à un lubrifiant non médicamenteux^{73,74}. Une étude récente avec répartition aléatoire a également montré que la technique dite de « compression du sac » (application d'une pression sur le sac de solution saline pendant la cystoscopie au niveau de l'urètre membraneux/prostatique) était associée de manière significative à un score de douleur moyen plus faible pendant l'intervention, par rapport aux autres techniques (1,91 vs 3,39, respectivement, $p < 0,001$)⁷¹.

La cytologie urinaire, après collecte d'urine par miction ou par lavage de la vessie, doit être réalisée en complément

de la cystoscopie pour le diagnostic initial du CVSEM (NP 2, forte recommandation)^{75,76}. Dans l'ensemble, la sensibilité d'une cytologie urinaire positive pour la détection du cancer de la vessie est faible, de l'ordre de 40 à 60 %, mais elle peut atteindre 70 à 90 % pour les tumeurs de haut grade et les CIS⁷⁷⁻⁸⁰. En revanche, la spécificité est élevée (> 95 %), ce qui se traduit par un très faible taux de résultats faux positifs⁸¹. De nouveaux biomarqueurs pour la détection du cancer de la vessie lors du diagnostic initial ou pendant la surveillance sont à l'étude. À ce jour, cependant, l'analyse des biomarqueurs n'est pas encore en position de surpasser ou de remplacer la cystoscopie.

3. Facteurs pronostiques de récurrence et de progression

- **Les plus importants facteurs pronostiques de récurrence et de progression du CVSEM sont le stade et le grade (NP 2). Tous les cas de cancer de la vessie doivent être correctement stadifiés et, en particulier dans le cas du CVSEM, il est primordial de déterminer le grade pour orienter le processus décisionnel entourant la prise en charge ultérieure (NP 2, forte recommandation).**
- **Parmi les autres facteurs pronostiques, notons un âge supérieur à 70 ans, une tumeur volumineuse (≥ 3 cm), de multiples tumeurs, la présence d'un CIS concomitant, un envahissement important de la lamina propria, des antécédents d'au moins 1 récurrence par an, et le statut lors de la première évaluation après la RTU de la tumeur de la vessie (RTUTV) (NP 2), ainsi qu'un envahissement lymphovasculaire (ELV) (NP 3).**
- **Les variants histologiques agressifs, comme les variants micropapillaires, plasmacytoïdes et sarcomatoïdes, sont associés à un risque accru de sous-évaluation du stade et de progression (NP 3). Il faut envisager de procéder à un examen pathologique, de préférence effectué par un uropathologiste spécialisé, lorsqu'on soupçonne la présence d'un variant histologique ou lorsqu'on observe des tumeurs atypiques à la RTUTV (p. ex. masse sessile) (NP 3, faible recommandation).**

3.1. Stade et grade

Le stade et le grade sont les facteurs les plus importants pour prédire la récurrence et la progression du CVSEM^{82,83}. Une vaste étude rétrospective menée par Millan-Rodriguez *et al.* sur 1 529 patients traités pour un CVSEM primaire a montré que, après ajustement pour d'autres facteurs de confusion dans un modèle multivarié (y compris le stade), le grade était le facteur le plus important associé à la fois à la progression (rapport des cotes [RC] : 19,9; IC à 95 % : 2,6-150,0) et à la mortalité spécifique à la maladie (RC : 14,0; IC à 95 % : 1,8-109,0)⁸⁴. En ce qui concerne le délai avant la progression, la présence d'une tumeur de haut grade était associée à un RRI plus élevé

par rapport au stade (2,67; IC à 95 % : 1,99-3,59, contre 2,19; IC à 95 % : 1,67-2,86, respectivement), d'où une pondération plus élevée du grade dans les tableaux de calcul du risque de récurrence et de progression de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) (NP 2)⁸³. Par conséquent, tous les cas de cancer de la vessie doivent être correctement stadifiés et, en particulier dans le cas du CVSEM, il est primordial de déterminer le grade pour orienter le processus décisionnel entourant la prise en charge ultérieure (NP 2, forte recommandation).

En 1973, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini un système de classification des grades à l'intention des pathologistes, divisant les CVSEM en trois catégories (grades 1, 2 et 3) selon les niveaux de différenciation cellulaire. Malgré des critères bien établis, les difficultés à distinguer le grade 2 des grades 1 et 3 a entraîné une surdéclaration de cas dans la catégorie intermédiaire⁸⁵. Pour résoudre ce problème, l'OMS et la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) ont mis à jour cette classification en 2004, qui est, à ce jour, le système de classification le plus largement adopté en Amérique du Nord. Elle répartit les tumeurs en trois catégories : tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin (TUPFPM), tumeur de bas grade et tumeur de haut grade. Le même système de classification a été revu sans changement majeur en 2016. Avec le système OMS/ISUP 2004/2016, 30 à 40 % des lésions auparavant considérées de grade 2 présentant des caractéristiques cytologiques d'apparence bénigne ont été reclassées en lésions de bas grade, tandis que les 60 à 70 % restantes ont été reclassées en lésions de haut grade⁸⁶.

Dans une revue systématique récente comprenant 20 études, la reproductibilité interobservateur de la classification OMS/ISUP 2004/2016 telle qu'appliquée par des pathologistes était faible (43-66 %), bien qu'elle soit supérieure à celle de la version précédente de 1973⁸⁶. De plus, lorsque les TUPFPM et les tumeurs de bas grade étaient regroupées, la reproductibilité passait de 71-82 % à 86-90 %. Dans cette même étude, le taux de récurrence chez 624 patients atteints de TUPFPM était de 12 %. Il est important de noter qu'un taux de récurrence comparable (9 %) a été rapporté chez 1303 patients présentant des tumeurs de grade 1⁸⁶. La progression des TUPFPM est rare (1,7 %), et cette entité doit être suivie de la même façon que les tumeurs de bas grade (NP 3, faible recommandation)⁸⁶.

Environ 70 % des CVSEM nouvellement diagnostiqués sont décelés au stade Ta⁸⁷. Parmi les tumeurs de stade Ta, la grande majorité sont de bas grade, les tumeurs Ta de haut grade ne représentant que 7 % des cas, tandis que 5 à 10 % des tumeurs de stade Ta présentent un CIS concomitant⁸⁸. Les patients porteurs de tumeurs papillaires uniques de stade Ta et de bas grade mesurant < 3 cm ont le pronostic le plus favorable, avec des risques de récurrence et de progression à cinq ans de 21-31 % et de 0,8-3,8 %, respectivement⁸⁹. Par

contre, les tumeurs de stade Ta de haut grade présentent un risque de récurrence de 43,5 % (28,8 % la première année), et un risque de progression vers une tumeur \geq pT1 et \geq pT2 de 7,4 % et de 3,2 %, respectivement, après un suivi médian de 44,5 mois^{90,91}. Les tumeurs de stade T1 représentent 20 % des CVSEM⁸⁷. Selon une méta-analyse, outre un taux de récurrence de 41,8 % (IC à 95 % : 38,5-44,9), 20,2 % (IC à 95 % : 17,6-22,7) des tumeurs T1 de haut grade progressent vers un envahissement musculaire après cinq ans⁹². Les tumeurs de stade T1 sont presque toujours de haut grade, et seulement 2 % ont été classées comme étant de bas grade. De plus, des études rétrospectives ont montré que les patients atteints de ces rares tumeurs de stade T1 de bas grade avaient des issues oncologiques similaires à ceux des patients avec tumeurs de stade T1 de haut grade, ce qui semble indiquer que l'impact du grade sur le spectre des tumeurs de stade T1 reste discutable⁹³⁻⁹⁵.

3.2. Carcinome *in situ*

Un CIS concomitant est diagnostiqué dans jusqu'à 19 % des cas de CVSEM⁹⁶. Cette entité est décrite comme une lésion sans relief confinée à la muqueuse de la vessie et est de haut grade par définition⁹⁷. Si cette lésion est traitée uniquement par RTUTV, la récurrence du CIS peut atteindre 90 %, tandis que la progression vers un envahissement musculaire peut se produire chez 54 à 80 % des patients^{98,99}. Le CIS est rarement observé seul, la majorité des cas (90 %) étant notés en association avec des tumeurs papillaires ou nodulaires de la vessie^{87,100}. Le CIS peut être classé comme primaire (pas d'antécédents de cancer de la vessie), qui offre le meilleur pronostic, concomitant (avec une tumeur papillaire ou nodulaire) ou secondaire (nouvelle lésion diagnostiquée pendant le suivi)^{101,102}. Le CIS est également considéré comme une maladie de champ, car il peut toucher plusieurs zones de la vessie, des voies urinaires supérieures et de l'urètre¹⁰³. Le CIS concomitant a une importance pronostique; il est significativement associé au risque de progression (RC : 2,1; IC à 95 % : 1,1-4,0) et à la mortalité spécifique à la maladie (RC : 3,0; IC à 95 % : 1,4-6,6) (NP 2)⁸⁴. Par conséquent, il faut procéder à une biopsie des zones érythémateuses où on soupçonne la présence d'un CIS lors d'une cystoscopie/RTUTV (NP 2, forte recommandation).

3.3. Envahissement lymphovasculaire

Les premières séries évaluant l'envahissement lymphovasculaire (ELV) associé au CVSEM ont donné des résultats incohérents quant à sa corrélation avec les issues oncologiques¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Une étude prospective menée par Cho *et al.* a montré que l'ELV était un facteur prédictif significatif de récurrence et de progression, et qu'il était négativement corrélé à la survie sans métastase, mais ces résultats ont été limités

par un biais de sélection potentiel et un suivi de courte durée¹⁰⁷. Une méta-analyse réalisée par Kim *et al.* en 2014 avec 3 905 patients provenant de 16 études rétrospectives a montré l'association de l'ELV avec le passage à un stade supérieur dans les échantillons prélevés lors de la CR (RC : 2,21; IC à 95 % : 1,44-3,39), la survie sans récurrence (SSR) (RRI : 1,47; IC à 95 % : 1,24-1,74) et la survie sans progression (SSP) (RRI : 2,28; IC à 95 % : 1,45-3,58) lorsqu'un tel ELV est décelé dans les échantillons prélevés lors de la RTUTV chez des patients atteints de CVSEM¹⁰⁸. Dans une méta-analyse portant sur 15 215 patients et visant à repérer les facteurs pronostiques des tumeurs de stade T1 de haut grade, Martin-Doyle *et al.* ont montré que l'ELV était associé de manière significative à la SSR, à la SSP et à la survie spécifique à la maladie (SSM) lorsqu'on incluait les études comptant au moins 75 % de patients atteints de tumeurs de stade T1 de haut grade (NP 3)⁹². Lorsque l'analyse a été réalisée sur des études comportant 100 % de tumeurs de stade T1 de haut grade, la signification statistique n'a pas été maintenue. Il est important de noter que l'ELV était associé à un envahissement profond de la *lamina propria*, ce qui constituait le facteur pronostique défavorable le plus important. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont remis en question le rôle indépendant de l'ELV dans le pronostic des tumeurs de stade T1 de haut grade, laissant entendre qu'il pourrait au final refléter l'étendue de l'envahissement dans la *lamina propria*⁹². Plus récemment, cependant, une autre méta-analyse portant sur 33 études rétrospectives et 6 194 patients a montré que l'ELV était présent dans 15 % des échantillons de CVSEM prélevés par RTUTV (NP 3)¹⁰⁹. Dans cette étude, l'ELV était un facteur significatif de récurrence (RRI : 1,97; IC à 95 % : 1,47-2,62), de progression (RRI : 2,95; IC à 95 % : 2,11-4,13) et de passage à un stade plus élevé après CR, en particulier pour les tumeurs de stade cT1 et cT2 (NP 3)¹⁰⁹.

L'évaluation pathologique de l'ELV peut être limitée si seule la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine est utilisée. Le recours à l'immunohistochimie est encouragé dans les cas épineux afin de différencier un ELV d'un artefact de rétraction (NP 3, *faible recommandation*)¹¹⁰. Bien qu'il n'ait pas encore été intégré dans les principaux outils de stratification du risque pour le CVSEM, l'ELV peut être considéré comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé (NP 3, *faible recommandation*).

3.4. Étendue de l'envahissement

L'étendue de l'envahissement par les tumeurs de stade T1 influe aussi sur le pronostic. Elle a été évaluée à l'aide de deux critères différents : 1) un critère micrométrique, qui évalue l'étendue en millimètres de l'envahissement de la *lamina propria*, soit en profondeur, soit en tant que mesure

linéaire du foyer cancéreux invasif (foyer unique le plus important ou par agrégats); et 2) critère microanatomique, qui évalue le niveau d'envahissement de la musculature (T1a – pas d'envahissement de la musculature, T1b – envahissement de la musculature, et T1c – envahissement au-delà de la musculature)¹¹¹⁻¹¹³. Bien qu'aucune approche unique n'ait été universellement adoptée, la méthode micrométrique présente l'avantage de ne pas être limitée par la variabilité anatomique de la musculature (qui peut être discontinue ou absente, ce qui limite l'applicabilité de l'approche microanatomique dans la pratique quotidienne). En revanche, aucun seuil unique de profondeur ou de longueur du foyer invasif n'a encore été reconnu de manière cohérente comme ayant une valeur pronostique. Une étude menée par van Rhijn *et al.* sur 134 patients atteints d'un cancer de la vessie nouvellement diagnostiqué a identifié un lien significatif entre un envahissement étendu de la *lamina propria* par une tumeur de stade T1 et la progression (RRI : 3,0; IC à 95 % : 1,5-5,90; $p = 0,001$) et la survie spécifique à la maladie (RRI : 2,7; IC à 95 % : 1,1-6,8; $p = 0,032$). Il est important de noter qu'on a été en mesure de différencier un envahissement microscopique d'un envahissement étendu d'une tumeur de stade T1 dans 100 % des cas¹¹². Cela a été confirmé ultérieurement dans une étude multicentrique portant sur 601 patients atteints de cancer primaire de la vessie de stade pT1, dans lequel l'envahissement étendu de la *lamina propria* (mais pas un envahissement de la musculature) était associé de manière indépendante à la SSP (RRI : 3,8; IC à 95 % : 2,3-6,0; $p < 0,001$) et à la survie spécifique à la maladie (RRI de 2,7; IC à 95 % : 1,6-4,8; $p < 0,001$)¹¹³. La méta-analyse de Martin-Doyle a notamment montré que l'envahissement étendu de la *lamina propria* était considéré comme le facteur pronostique le plus important pour les cas de stade T1 de haut grade (RRI : 3,34; IC à 95 % : 2,04-5,49; $p < 0,001$)⁹². Plus récemment, une revue systématique avec méta-analyse portant sur 36 études et 6 781 patients a confirmé que l'envahissement profond de la *lamina propria* et l'envahissement de la musculature étaient associés à la récurrence et à la progression du CVSEM, après ajustement pour tenir compte d'autres facteurs de confusion potentiels, tels que le grade de la tumeur, le CIS et la multifocalité¹¹⁴. Cette méta-analyse comprenait quatre études prospectives, dont trois ont montré un rôle pronostique important de l'envahissement profond de la *lamina propria* dans la récurrence et la progression au cours du suivi (NP 2)¹¹⁵⁻¹¹⁷.

3.5. Fardeau tumoral (taille et multifocalité)

Le nombre et la taille des tumeurs sont également d'importants facteurs de pronostic de récurrence du CVSEM¹¹⁸⁻¹²¹. Les taux de récurrence sont significativement plus élevés chez les patients atteints de CVSEM présentant des tumeurs multiples

(RC : 1,9; IC à 95 % : 1,1-3,2) et volumineuses (≥ 3 cm) (RC : 1,7; IC à 95 % : 1,0-3,0) (NP 2)⁸⁴. Ces deux variables ont été incluses dans les outils de stratification du risque de l'OERTC et du Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO)^{83,122}. Plus récemment, on a confirmé qu'un diamètre ≥ 3 cm et la présence de tumeurs multiples étaient des facteurs prédictifs significatifs de la progression du CVSEM¹²³.

3.6. Observations précoces à la cystoscopie

Dans une étude menée par Sylvester *et al.*, une maladie persistante diagnostiquée lors de la première cystoscopie de surveillance après un traitement intravésical d'induction constituait un facteur de risque associé à la progression, noté chez 25,3 % et 8,7 % des patients avec ou sans tumeur confirmée par examen pathologique, respectivement⁸³. Des ECRA réalisés dans les années 80 par l'OERTC ont montré que le nombre de tumeurs, ainsi qu'un taux de récurrence supérieur à 1 par année, a été associé à une récurrence intravésicale ultérieure (NP 2)¹²⁴. Par la suite, des analyses secondaires des ECRA ont également confirmé l'association des taux de récurrence antérieurs (plus d'une par an) et de la multifocalité avec la récurrence tumorale précoce (ou la persistance de la maladie) lors de la première cystoscopie de surveillance après le traitement, ce qui pourrait refléter non seulement la présence de petites tumeurs manquées lors de la RTUTV initiale, mais aussi la résistance au traitement intravésical de première intention^{118,125,126}.

3.7. Histologie

Environ 90 % des cancers de la vessie sont classés sur le plan pathologique comme des carcinomes urothéliaux (auparavant appelés « carcinomes de cellules transitionnelles »), prenant naissance dans l'urothélium vésical. Le carcinome épidermoïde pur et l'adénocarcinome pur sont moins souvent diagnostiqués (2-5 % et 2 % des cas, respectivement)¹²⁷. Parmi les carcinomes urothéliaux, 75 % sont classés comme purs, tandis que 25 % présentent un variant histologique secondaire, les plus courants étant les variants épidermoïde (20-40 %) et glandulaire (18 %)¹²⁷. Dans le cas du CVSEM particulièrement, des variants histologiques ont été sous-rapportés par les pathologistes dans jusqu'à 44 % des cas¹²⁸. De plus, le diagnostic initial établi par examen de pièces biopsiques ou de tissus prélevés par RTUTV a montré une faible sensibilité (35 % et 43 %, respectivement) quand il s'agit de prédire les variants histologiques après une CR, selon des données rétrospectives¹²⁹. Les variants histologiques ont des répercussions sur la prise en charge et le pronostic, en raison du risque accru de sous-évaluation du stade ou de progression, et de la réponse différente possible au traitement qui leur sont associés. Par conséquent, un examen pathologique, de préférence par un uropathologiste

spécialisé, doit être envisagé dans les cas où le pathologiste soupçonne la présence d'un variant histologique ou lorsque l'urologue observe des tumeurs atypiques lors de la RTUTV (p. ex. masse sessile) (NP 3, faible recommandation)¹²⁹.

Tous les variants histologiques n'ont pas les mêmes répercussions pronostiques. Par exemple, en tenant compte du stade, les issues oncologiques associées aux carcinomes urothéliaux purs et aux carcinomes urothéliaux avec différenciation épidermoïde ou glandulaire sont similaires^{130,131}. Par conséquent, le CVSEM avec différenciation épidermoïde ou glandulaire peut être pris en charge de la même façon qu'un carcinome urothélial pur (NP 3, faible recommandation). La présence d'un variant niché de carcinome urothélial a été associée à un stade plus élevé et à un envahissement ganglionnaire, mais les principales issues oncologiques étaient comparables à celles des patients atteints de carcinome urothélial pur lorsqu'ils étaient appariés en fonction du stade en présence d'un CVSEM ou d'un CVEM^{132,133}. D'autres variants histologiques, telles que les variants micropapillaire, plasmacytoïde et sarcomatoïde, sont associés à des taux de progression plus élevés et à un pronostic plus défavorable, ce qui incite à envisager un traitement agressif par CR dès le départ dans la majorité des cas (NP 3)^{127,134,135}. Le cancer de la vessie à petites cellules (ou carcinome neuroendocrine) est rarement diagnostiqué à un stade précoce et nécessite une approche individualisée avec un examen par un comité multidisciplinaire des tumeurs. Il faut envisager une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une consolidation par CR ou par radiothérapie¹³⁵.

4. Stratification du risque

- **Tous les cas de CVSEM doivent être stratifiés en fonction du risque de récurrence et de progression afin d'assurer un counseling adéquat et une bonne planification du traitement (NP 2, forte recommandation). Le système modifié de stratification du risque de l'AUC est un bon outil pour servir cet objectif.**

Une fois le diagnostic établi, il faut tenir compte de facteurs cliniques et pathologiques pour permettre la stratification du risque associé au CVSEM. Afin d'estimer les risques de récurrence et de progression et de planifier des traitements supplémentaires après une RTUTV, l'OERTC a mis au point un système de notation complet basé sur 2 596 patients issus de sept essais cliniques⁸³. Un score est calculé pour estimer les risques de récurrence et de progression à un et cinq ans, sur la base de six facteurs pronostiques : nombre de tumeurs (une seule vs 2-7 vs ≥ 8), taille de la tumeur (< 3 cm vs ≥ 3 cm), nombre de récurrences antérieures (≤ 1 par an vs > 1 par an), stade pT (pTa vs pT1), présence d'un CIS concomitant et grade (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>)⁸³.

Cependant, le calculateur de risque de l’OERTC sures-time probablement les récidives (15-61 %) et la progression (1-17 %) à un an par rapport aux patients atteints de CVSEM à risque élevé traités par BCG, puisque la majorité des patients des ECRA inclus ont été traités par chimiothérapie intravésicale, qui est associée à des issues inférieures à celles du BCG. En outre, les 171 patients traités par BCG dans cette analyse n’ont reçu qu’un traitement d’induction, ce qui est aujourd’hui considéré comme sous-optimal pour les patients à risque élevé⁸³. Pour pallier la situation, le CUETO a créé un calculateur similaire, également pour prédire la récurrence et la progression, mais à partir de 1 062 patients ayant reçu un traitement d’induction (six instillations hebdomadaires pendant six semaines) et un traitement d’entretien (six doses bihebdomadaires jusqu’à 12 doses) de BCG¹²².

Une étude multicentrique récente réalisée par Sylvester *et al.* à partir des données individuelles de 3 401 patients atteints de CVSEM a cherché à stratifier les patients en groupes reposant sur le risque de progression, en incorporant les catégories de grade du système de classification de l’OMS 2004/2016, puisqu’il n’était pas pris en compte dans les systèmes précédents de l’OERTC¹²³. Dans une analyse multivariée, un âge supérieur à 70 ans était significativement associé à une progression de la maladie (RRI : 1,72; IC à 95 % : 1,24-2,40; *p* = 0,001), ainsi qu’un stade T1 (RRI : 2,20; IC à 95 % : 1,53-3,16; *p* < 0,001), une tumeur de haut grade (RRI : 2,33; IC à 95 % : 1,58-3,42), de multiples tumeurs (RRI : 1,64; IC à 95 % : 1,17-2,29), une tumeur de diamètre ≥ 3 cm (RRI : 1,97; IC à 95 % : 1,41-2,77) et un CIS concomitant (RRI : 2,76; IC à 95 % : 1,62-4,70)¹²³. Par conséquent, l’âge supérieur à 70 ans a été inclus comme un facteur supplémentaire à prendre en compte lors de la stratification des patients en fonction du risque de progression (NP 2, forte recommandation). Il est important de noter que les patients présentant une maladie récurrente initiale, un CIS primaire sans tumeur papillaire associée, un CIS dans l’urètre prostatique, un ELV ou des variants histologiques, et les patients traités par instillation intravésicale de BCG n’ont pas été inclus dans l’analyse, car ces facteurs pourraient potentiellement affecter les taux de progression¹²³.

La méthode de stratification du risque modifiée de l’AUC est proposée ici (tableau 3). Bien qu’une validation dans de plus grandes populations soit nécessaire, cette classification peut être facilement mise en œuvre dans la pratique quotidienne. Elle permet de stratifier individuellement les patients en CVSEM à risque faible, moyen et élevé.

5. Résection transurétrale d’une tumeur de la vessie (RTUTV)

- Les patients présentant une tumeur de la vessie doivent subir une RTUTV initiale pour confirmer le diagnostic

et permettre une évaluation pathologique (NP 2, forte recommandation).

- La RTUTV initiale vise une résection complète de la tumeur avec échantillonnage du détrusor sous-jacent comme première étape du traitement à visée curative du CVSEM (NP 2, forte recommandation). On peut omettre l’échantillonnage musculaire lors de la RTUTV initiale chez les patients porteurs d’une tumeur de stade Ta qu’on croit de bas grade ou d’un CIS (NP 3, faible recommandation).

La RTUTV initiale est une étape primordiale dans la prise en charge du cancer de la vessie. Elle joue un rôle diagnostique, pronostique et thérapeutique, et sa qualité peut influencer sur les issues oncologiques. Le prélèvement d’un

Tableau 3. Système modifié de stratification du risque de l’Association des urologues du Canada*

Groupe de risque	Caractéristiques de la tumeur
Faible	<ol style="list-style-type: none"> TUPFPM Tumeur de stade Ta primaire, solitaire, de petite taille (< 3 cm) de bas grade
Intermédiaire	<p><i>Patients sans CIS qui n’entrent pas dans les autres catégories de risque :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Tumeur de stade Ta récidivante, multifocale et/ou de grande taille (> 3 cm), de bas grade <ul style="list-style-type: none"> – Envisager une sous-stratification : <ol style="list-style-type: none"> Risque faible/intermédiaire : 0 facteur* <ul style="list-style-type: none"> – envisager de traiter les patients comme des patients à faible risque Risque intermédiaire : 1 ou 2 facteurs Risque élevé/intermédiaire : ≥ 3 facteurs – envisager de traiter comme des patients à risque élevé Tumeur de stade Ta primaire, solitaire, de petite taille (< 3 cm), de haut grade <ul style="list-style-type: none"> – Envisager de les traiter comme des patients à risque élevé
Élevé	<p>N’importe lequel des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> T1[§] Tumeur de stade Ta récidivante, ou multiple, ou ≥ 3 cm, de haut grade Présence d’un CIS (primaire ou concomitant) <p>[§]Risque très élevé :</p> <p>Tumeur de stade T1 avec l’un des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> Multiple et ≥ 3 cm Présence d’un CIS concomitant (dans la vessie ou l’urètre prostatique) Présence d’un ELV Variant histologique (c.-à-d., micropapillaire, plasmacytoïde, sarcomatoïde, neuroendocrine)

*Modifié à partir des outils de stratification de l’OERTC et du CUETO, Sylvester *et al.*¹²³ et d’autres lignes directrices importantes. CIS : carcinome *in situ*; ELV : envahissement lymphovasculaire; TUPFPM : tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin.

échantillon du détrusor est un indicateur de qualité important (dans les tumeurs autres que les TUPFPM, les tumeurs de stade Ta de bas grade et les CIS); omettre ce prélèvement est associé à un risque de sous-évaluation du stade, de maladie résiduelle et de récurrence¹³⁶.

Les étapes normalisées d'une RTUTV sont présentées ici (tableau 4)¹³⁷⁻¹³⁹. Une caractérisation et une cartographie systématiques de toutes les lésions doivent être effectuées. Toutes les tumeurs visibles doivent être entièrement résectionnées, et idéalement, la résection doit inclure un échantillon du détrusor (*muscularis propria*) pour permettre une stadification optimale. Les tumeurs multiples doivent être envoyées en tant qu'échantillons distincts. Pour les grosses tumeurs, il faut envisager d'envoyer séparément la base de la tumeur et l'échantillon prélevé en profondeur. Un examen bimanuel doit être effectué.

La technique anesthésique, que ce soit une anesthésie générale par bloc neuromusculaire (associé à une réduction du réflexe d'obturation et un risque moindre de perforation de la vessie)¹⁴⁰ ou une anesthésie rachidienne, doit être déterminée en fonction des facteurs de risque et des comorbidités du patient, ainsi que de l'emplacement de la tumeur¹⁴¹. Selon une méta-analyse portant sur huit études (dont six ECRA), la résection avec énergie bipolaire a réduit le réflexe du nerf obturateur et les taux de perforation de la vessie par rapport à la résection avec énergie monopolaire¹⁴².

Une autre méta-analyse de huit ECRA portant sur 1 147 patients a étayé l'association de la résection bipolaire avec une durée d'hospitalisation et une durée de résection plus courtes, ainsi que des taux plus faibles de perforation de la vessie et de chute du taux d'hémoglobine, bien qu'aucune différence n'ait été observée en ce qui concerne le réflexe d'obturation par rapport à la résection monopolaire¹⁴³.

5.1 Optimisation de la RTUTV

- **Lorsqu'on y a accès, la cystoscopie en lumière bleue (CLB) (NP 1, faible recommandation) ou en imagerie à bande étroite (NP 2, faible recommandation) peut accroître la détection de tumeurs lors de la RTUTV initiale et réduire le risque de récurrence.**

Plusieurs essais cliniques ont évalué des méthodes d'imagerie améliorées, telles que la CLB et l'imagerie à bande étroite (NBI pour *narrow band imaging*) dans le but d'améliorer les taux de détection des tumeurs et de réduire les taux de récurrence de la maladie. La CLB et la NBI sont des outils potentiellement utiles dans la prise en charge initiale et la surveillance du CVSEM.

5.1.1. Cystoscopie en lumière bleue (CLB)

La cystoscopie fluorescente ou CLB utilise un agent photosensibilisant, comme l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'acide hexylaminolévulinique (HAL). Instillées dans la vessie pendant 1 à 4 heures avant l'intervention¹⁴⁴, ces substances sont métabolisées en protoporphyrine IX par les cellules tumorales, qui présentent une fluorescence rouge sous lumière bleue (380-470 nm), ce qui permet de distinguer les tumeurs de l'urothélium normal¹⁴⁵. Actuellement, le seul agent disponible est le HAL.

Des essais cliniques ont montré que la CLB avait un effet positif constant sur la récurrence du CVSEM¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Une vaste méta-analyse portant sur 2 212 patients atteints de CVSEM primaire et récurrent et provenant de neuf études prospectives a montré que l'ajout de la CLB-HAL à la CS augmentait les taux de détection de 14,7 % pour les tumeurs de stade Ta et de 40,8 % dans le cas des CIS (NP 1)¹⁵⁰. En outre, au moins une lésion supplémentaire a été détectée chez 24,9 % des patients, et on a constaté une réduction significative des taux de récurrence à 12 mois pour tous les sous-groupes à risque, y compris les patients traités par le BCG (NP 1)¹⁵⁰. L'avantage de la CLB-HAL en matière de récurrence a également été confirmé dans des études avec un suivi plus long¹⁵¹. Geavlete *et al.* ont montré des taux de récurrence après deux ans de 31,2 % contre 45,6 % ($p = 0,001$), tandis que Gallagher *et al.* ont montré des taux de récurrence à trois ans de 39,0 % contre 53,3 % ($p = 0,02$) pour la CLB-HAL et la CS, respectivement^{152,153}. Malgré qu'une tendance vers une diminution des taux de progression et une prolongation du

Tableau 4. Liste de vérification par étapes pour une RTUTV de haute qualité

<p>Objectif : Fournir suffisamment de données pour assurer la stratification adéquate en fonction du risque</p> <p>Cystoscopie :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fournir une description détaillée de l'urètre, des parois de la vessie et des lésions (nombre, taille, apparence, CIS primaire/concomitant soupçonné). 2. Rapporter l'impression visuelle du stade et du grade cliniques 3. Procéder à une cytologie des urines recueillies par lavage ou par miction, si ça n'a pas déjà été fait <p>RTUTV :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Réséquer complètement toutes les tumeurs visibles et les zones suspectes 2. Envoyer séparément les échantillons tumoraux étiquetés 3. Éviter toute fulguration excessive 4. Utiliser des techniques d'imagerie améliorées lorsqu'elles sont disponibles 5. Utiliser l'énergie bipolaire lorsqu'elle est indiquée et disponible 6. Résection profonde du détrusor – envoyer séparément les échantillons prélevés en profondeur 7. Biopsies aléatoires (vessie et urètre prostatique), si indiquées 8. Assurer une bonne hémostase 9. Évaluer l'intégrité de la paroi de la vessie après la résection (vérifier la présence d'une perforation) 10. Effectuer un examen bimanuel sous anesthésie <p>CIS : carcinome <i>in situ</i>; RTUTV : résection transurétrale de la tumeur de la vessie.</p>

délaï avant la progression soit associée à la CLB, les données actuelles ne sont pas concluantes, et son impact sur les issues oncologiques autres que la récurrence reste à élucider¹⁵⁴.

La plupart des essais cliniques évaluant la CLB n'ont pas utilisé de chimiothérapie à dose unique au moment de la RTUTV, de sorte que l'impact de l'association des deux interventions reste à élucider. Tous les patients de l'essai de Geavlete *et al.* ont reçu une chimiothérapie à dose unique¹⁵². Cependant, dans un autre essai prospectif avec répartition aléatoire mené par O'Brien *et al.*, aucune différence significative n'a été observée dans les taux de récurrence associés à la CS et à la CLB chez 249 patients subissant une RTUTV avec une chimiothérapie à dose unique de mitomycine C (MMC)¹⁵⁵. L'absence de différence pourrait s'expliquer par un effet ablatif de la MMC sur les lésions potentiellement manquées lors de la CS¹⁵⁵.

Il convient d'évaluer le rapport coût-efficacité, en particulier lorsqu'on propose de nouvelles technologies associées au traitement du cancer de la vessie, étant donné que ce cancer présente le coût de traitement à vie par patient le plus élevé de tous les cancers^{156,157}. En ce qui concerne la mise en œuvre de la CLB lors de la RTUTV initiale, une analyse coût-efficacité a été réalisée et a révélé que la CLB-HAL lors de la RTUTV initiale était associée à de meilleures années de vie pondérées par la qualité et à un coût global réduit au fil du temps par rapport à la CS grâce à la réduction du nombre de récurrences de CVSEM¹⁵⁸. Entre-temps, une étude de Klaassen *et al.* porte à croire que, malgré les coûts initiaux élevés associés à la mise en œuvre de la CLB, cette approche pourrait entraîner de 87 à 338 récurrences de cancer de la vessie de moins par an au Canada¹⁵⁹.

5.1.2. Imagerie à bande étroite (NBI)

La NBI améliore la visualisation des tumeurs de la vessie en utilisant des filtres pour limiter le passage de la lumière à des longueurs d'onde de 415 nm (bleu) et 540 nm (vert). Comme ces longueurs d'onde correspondent au pic d'absorption de l'hémoglobine, la NBI permet d'améliorer le contraste entre les lésions bénignes et les lésions malignes hypervasculaires¹⁶⁰. La NBI est activée en appuyant sur un interrupteur dans les cystoscopes équipés de cette technologie et ne nécessite aucune sorte d'instillation vésicale avant l'intervention.

Plusieurs articles ont comparé la NBI à la CS, particulièrement quant à la réduction du taux de récurrence^{161,162}. En 2012, Naselli *et al.* ont randomisé 223 patients pour recevoir une RTU avec NBI ou CS. Après un suivi médian de 11 mois, les taux de récurrence associés à la NBI et à la CS étaient respectivement de 3,9 % vs 16,7 % ($p = 0,008$) à trois mois et de 31,6 % vs 51,4 % ($p = 0,014$) à un an¹⁶³. Un autre ECRA mené par Geavlete *et al.* a montré une spécificité plus élevée pour la détection du CIS avec la NBI par rapport à la CS (53,8 % vs 15,4 %, respectivement)¹⁶⁴.

Enfin, dans le cadre d'un essai multicentrique mené par le Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES), 965 patients ont été randomisés pour subir une RTUTV assistée par NBI ou par CS. Les résultats ont montré des taux de récurrence globaux similaires de 27,1 % pour la CS contre 25,4 % pour la NBI à un an ($p = 0,585$), bien qu'une analyse de sous-groupe ait montré que le taux de récurrence à un an pour les patients à faible risque était significativement plus faible avec la NBI qu'avec la CS (5,6 % vs 27,3 %, respectivement, $p = 0,002$) (NP 2)¹⁶⁵. Les auteurs ont avancé que l'efficacité de la NBI chez les patients à faible risque pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des récurrences seraient causées par de petites lésions non décelées par CS qui ont été repérées par NBI. Enfin, dans une méta-analyse, Kang *et al.* ont comparé 1 084 patients provenant de six études (dont quatre ECRA) et ont trouvé des taux de SSR inférieurs à trois mois (RRI : 0,39; $p < 0,0001$), à un an (RRI : 0,52; $p < 0,00001$) et à deux ans (RRI : 0,60; $p = 0,004$) pour la NBI par rapport à la CS¹⁶⁶.

5.1.3. RTUTV en monobloc

La résection en monobloc vise l'ablation complète de la tumeur de la vessie, avec le tissu vésical et la musculature adjacente en un seul échantillon. Elle a été décrite pour la première fois à la fin des années 1990^{167,168}. Fondée sur des principes démontrés antérieurement avec d'autres tumeurs malignes, elle prétend être une technique « sans contact » et est préconisée par certains urologues qui affirment qu'elle permet d'obtenir des échantillons de meilleure qualité (moins de fulguration), d'améliorer la précision du diagnostic pathologique, de réduire le nombre de cellules tumorales circulantes et de diminuer le risque de perforation de la vessie pendant la RTUTV¹⁶⁹. Dans une étude avec répartition aléatoire de Hashem *et al.*, le détrusor était présent dans 98 % des échantillons prélevés chez les patients subissant une résection en monobloc au laser Holmium contre 62 % des patients subissant une RTUTV conventionnelle ($p < 0,001$)¹⁷⁰. Au contraire, l'étude multicentrique avec répartition aléatoire de Gakis *et al.* n'a montré aucune différence statistique concernant la présence du détrusor dans les échantillons prélevés par RTUTV en monobloc par rapport aux échantillons prélevés par RTUTV classique (77,4 % contre 66,7 %, respectivement, $p = 0,28$), bien qu'une proportion plus élevée de marges chirurgicales négatives ait été observée avec la technique en monobloc (57 % vs 9 %, respectivement, $p < 0,001$)¹⁷¹. En ce qui concerne la sous-stadification des tumeurs T1, la concordance entre les pathologistes lors de l'évaluation de la profondeur de l'envahissement par une tumeur de stade T1 est plus élevée lorsque les échantillons sont obtenus par RTUTV en monobloc par rapport à la RTUTV classique¹⁷². Une vaste revue systématique avec méta-analyse menée par Teoh *et al.* a inclus 32 études dans l'analyse qualitative et 10 ECRA dans l'analyse quantitative

de l'efficacité de la résection en monobloc par rapport à la RTUTV standard¹⁷³. Selon cette étude, la résection en monobloc était associée à un temps opératoire plus long (différence moyenne de 9,07 minutes; IC à 95 % : 3,36-14,8; $p = 0,002$), à un temps d'irrigation postopératoire plus court (différence moyenne de -7,2 heures; IC à 95 % : -9,3 à -5,2; $p < 0,001$) et à un taux plus faible de perforation de la vessie (RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,11-0,83; $p = 0,02$) par rapport à la RTUTV. En revanche, il n'y avait pas de différence statistique concernant la présence de la musculuse dans l'échantillon final ni les taux de récurrence à un, deux et trois ans¹⁷³. Des études avec répartition aléatoire de plus grande envergure sont requises pour définir le rôle de la RTUTV en monobloc dans la pratique clinique, y compris sa courbe d'apprentissage, son impact sur les taux de récurrence et la question de savoir si elle peut potentiellement épargner à un sous-ensemble de patients d'avoir à subir une RTUTV de restadification ou des instillations adjuvantes supplémentaires¹⁷⁴. En conclusion, la RTUTV en monobloc est considérée comme une technique de résection émergente qui peut améliorer l'échantillonnage du détrusor et fournir des échantillons de meilleure qualité pour l'évaluation pathologique (*NP 3, faible recommandation*). Son bienfait sur la récurrence de la maladie n'a pas été établi, et d'autres études sont nécessaires avant de recommander son utilisation systématique.

5.2. RTUTV de restadification

- **Une RTUTV de restadification doit être effectuée chez les patients atteints de CVSEM de stade T1, ou lorsqu'on n'a pu procéder à une résection complète lors de la RTUTV initiale** (*NP 2, forte recommandation*). **Il n'est pas nécessaire de procéder à une RTUTV de restadification chez les patients qui subiront ensuite une cystectomie radicale (CR) en fonction des résultats de la première RTUTV.**
- **Dans certains cas de tumeurs de stade Ta de haut grade (p. ex. tumeurs volumineuses ou multiples), on peut envisager une RTUTV de restadification** (*NP 3, faible recommandation*).
- **On propose que la RTUTV de restadification ait lieu dans les six semaines suivant la première résection** (*NP 3, faible recommandation*).

La RTUTV de restadification modifie la prise en charge du CVSEM chez de nombreux patients¹⁷⁵. Non seulement elle permet d'améliorer la stadification, mais elle présente également un bienfait thérapeutique et doit être réalisée chez tous les patients présentant un cancer de stade T1, afin d'identifier un envahissement musculaire occulte et de procéder à la résection des tumeurs initialement non réséquées¹²⁵.

En 1998, Herr a publié une série portant sur 150 patients ayant subi une RTUTV de restadification pour un cancer de

la vessie nouvellement diagnostiqué et récidivant, montrant que 76 % (114) avaient une tumeur résiduelle lors de la seconde RTUTV, et que 29 % des patients présentant un CVSEM lors de la RTUTV initiale présentaient ensuite un CVEM (stade $\geq T2$) après une résection de contrôle¹⁷⁵. D'autres études ont rapporté jusqu'à 9,5 % de passage à un stade supérieur pour les tumeurs de stade Ta de haut grade ($\geq T1$) et 28 % pour les tumeurs de stade T1 ($\geq T2$)^{176,177}. Divrik *et al.* ont analysé 210 patients avec une tumeur de stade T1 nouvellement diagnostiquée qui ont été randomisés pour subir une nouvelle RTUTV ou non et ont été suivis jusqu'au décès ou une durée minimale de 54 mois¹⁷⁸. Ils ont fait état d'une SSR à cinq ans de 59 % contre 32 % ($p = 0,0001$) et d'une SSP de 93 % contre 79 % ($p = 0,0001$) en faveur de la RTUTV. En outre, la RTUTV de restadification était un facteur prédictif indépendant de taux de récurrence et de progression plus faibles dans l'analyse multivariée (*NP 2*)¹⁷⁸. Cependant, cette étude a probablement surestimé l'effet de la nouvelle RTUTV sur la récurrence et la progression à long terme et a été critiquée en raison de l'absence de critères d'évaluation prédéfinis, de la faible puissance liée à la taille de l'échantillon, de la méthode de randomisation et de l'impact potentiel d'une nouvelle thérapie intravésicale sur les issues oncologiques des deux groupes¹⁷⁸.

Cumberbatch *et al.* ont récemment publié une revue systématique portant sur 31 études (un seul ECRA) et 8409 patients atteints de tumeurs de haut grade¹⁷⁹. Une RTUTV de restadification a entraîné des taux de passage à un stade supérieur de 0,4 % (0-8 %) et de 8 % (0-32 %) des tumeurs de stade pTa au départ par rapport aux tumeurs de stade pT1 au départ, respectivement (*NP 3*). Chez les patients atteints de tumeurs de stade pTa, une nouvelle RTUTV a été associée à des taux plus faibles de récurrence, mais pas de progression, tandis qu'en présence de tumeurs de stade pT1, elle a entraîné des taux plus faibles de progression et de mortalité globale, avec une tendance supplémentaire à la baisse de la mortalité spécifique au cancer. La plupart des lésions résiduelles ont été repérées dans le lit de résection de la tumeur initiale¹⁷⁹. Une autre méta-analyse portant sur 29 études a confirmé la présence d'une maladie résiduelle chez 56 % des patients avec une tumeur de stade pT1, et 10 % des cas ont été reclassés en tumeurs de stade pT2 lors de la seconde RTUTV¹⁸⁰.

Des études de moindre envergure se sont concentrées sur la valeur de la RTUTV de restadification chez les patients qui reçoivent ensuite un traitement par BCG. Une étude rétrospective portant sur 347 patients présentant des tumeurs de stade Ta ou T1 de haut grade, qui ont été traités par un traitement d'induction de six semaines par le BCG, a montré un risque de récurrence lors de la première évaluation de suivi chez 57 % des patients qui n'avaient pas subi de RTUTV avant le traitement par BCG, contre 29 % lorsqu'une RTUTV de restadification avait été effectuée ($p = 0,001$)¹⁸¹.

Dans cette étude, le taux de progression est passé de 34 % sans RTUTV à 7 % ($p = 0,001$) avec une RTUTV de restadification¹⁸¹. Une autre étude rétrospective portant sur 427 patients avec un suivi médian de 63 mois a montré que les patients présentant un CVSEM à risque élevé ont bénéficié d'un traitement d'induction et d'entretien par BCG même si la seconde RTUTV a confirmé l'absence de toute tumeur (pT0)¹⁸². Ces résultats portent à croire qu'une résection complète avant le traitement par BCG est importante pour obtenir des résultats optimaux avec cette approche (*NP 3, faible recommandation*).

Le choix du moment de la seconde RTUTV est également important. Une étude rétrospective multicentrique a été réalisée sur 242 patients présentant un CVSEM à risque élevé et recevant un traitement d'induction et un traitement d'entretien d'au moins un an par BCG¹⁸³. Avec un suivi de 29,4 mois, l'analyse multivariable a montré qu'une nouvelle RTUTV au-delà de 42 jours était un facteur de prédiction indépendant défavorable de la récurrence (RC : 3,60; $p = 0,001$) et de la progression (RC : 2,14; $p = 0,003$)¹⁸³. Une autre analyse rétrospective portant sur 491 patients atteints de CVSEM à risque élevé et traités par BCG n'a révélé aucun bienfait en termes de récurrence ou de progression pour les patients dont la restadification a eu lieu plus de huit semaines plus tard, et a laissé entendre que la fenêtre optimale pour une seconde RTUTV serait de deux à six semaines¹⁸⁴. Par conséquent, une RTUTV de restadification doit être effectuée dans les six semaines suivant la première résection (*NP 3, faible recommandation*).

La présence d'une musculature bénigne confirmée lors de la première RTUTV a été cernée comme le facteur prédictif le plus significatif de l'absence de tumeur (pT0) lors de la RTUTV de restadification (RC : 3,05; $p = 0,03$) (*NP 3*)¹⁸⁵. Des études plus récentes ont renforcé l'indication d'une nouvelle RTUTV lorsque le détrusor n'est pas signalé lors de la première résection et ont remis en question le rôle d'une seconde RTUTV chez les patients présentant une tumeur de stade T1 ou Ta unique de haut grade et de petite taille avec une *muscularis propria* bénigne lors de la première résection¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Pour les tumeurs de stade T1, Cumberbatch *et al.* ont montré que lorsque le détrusor était absent ou n'avait pas été signalé lors de la première résection, une RTUTV de restadification entraînait un passage au stade de CVEM dans jusqu'à 45 % des cas¹⁷⁹. Bien que l'absence de la musculature dans le premier échantillon prélevé par RTUTV soit une indication claire pour une RTUTV de restadification dans les tumeurs de stade T1, un bienfait similaire pour les tumeurs de stade Ta est moins évident. Par conséquent, on peut envisager une RTUTV de restadification dans certains cas de tumeurs de stade Ta de haut grade (p. ex. tumeurs multiples et/ou ≥ 3 cm) (*NP 3, faible recommandation*)^{190,191}.

5.3. Biopsies aléatoires de la vessie

- **Les patients présentant un résultat positif à une cytologie urinaire mais dont la vessie est d'apparence normale à la cystoscopie en lumière blanche et à l'imagerie des voies urinaires supérieures courent un risque accru de présenter un CIS occulte et doivent subir des biopsies aléatoires de la vessie (ou une cystoscopie en lumière bleue avec biopsies dirigées)** (*NP 2, forte recommandation*).

Une analyse secondaire de deux essais de l'OERTC portant sur des patients à faible risque (essai EORTC 30863) par rapport à des patients à risque intermédiaire et élevé (essai EORTC 30911) a montré que les biopsies aléatoires de la vessie effectuées de manière systématique présentent peu de bienfaits pour la détection des CIS (*NP 2*)¹⁹². Dans cette étude, 90 % des patients ont présenté un résultat négatif à des biopsies aléatoires, bien qu'un CIS concomitant ait été découvert chez 1,5 % contre 3,5 % des patients présentant un CVSEM à risque faible ou à risque intermédiaire/élevé, respectivement¹⁹². Dans une autre étude menée par Hara *et al.* portant sur 173 patients, jusqu'à 59 % des patients à risque élevé présentant une cystoscopie d'apparence normale étaient atteints d'un CIS confirmé dans la pièce biopsique, et une association significative entre une cytologie urinaire positive et la détection d'un CIS par biopsies aléatoires de la vessie a été montrée¹⁹³. La cytologie urinaire avait une sensibilité de 87,1 % et une spécificité de 63 % pour la détection du CIS dans une méta-analyse récente de Subiella *et al.* (*NP 2*), ce qui signifie que 37 % des patients dont les échantillons de cytologie urinaire sont négatifs pourraient en fait être porteurs d'un CIS⁹⁶. Dans cette même étude, le taux global de détection de CIS par biopsies aléatoires de la vessie prélevées d'une muqueuse d'apparence normale était de 17,4 %, et passait à 57,3 % lorsque la cytologie urinaire était positive⁹⁶. En cas de résultats normaux à une cystoscopie et à une imagerie des voies urinaires supérieures, des biopsies aléatoires doivent être réalisées si la cytologie urinaire donne un résultat positif (*NP 2, forte recommandation*). Dans ce scénario, les méthodes d'imagerie améliorées peuvent jouer un rôle dans le repérage des cibles pour une biopsie dirigée lorsque la cystoscopie est normale, en visant également une meilleure détection des CIS dans ces cas (*NP 3, forte recommandation*)¹⁵⁸.

5.4. Atteinte de l'urètre prostatique

- **Des biopsies au niveau de l'urètre prostatique ou une résection transurétrale de l'urètre prostatique doivent être incluses dans les biopsies aléatoires de la vessie en présence d'un résultat positif à la cytologie urinaire lorsque la vessie est d'apparence normale à la cystoscopie en lumière blanche et que les voies urinaires**

- supérieures semblent normales à l'imagerie (NP 3, forte recommandation).
- **On peut aussi envisager une biopsie de l'urètre prostatique (ou une résection transurétrale) en présence d'un CIS important de la vessie ou d'une tumeur située dans le col de la vessie ou au niveau du trigone** (NP 3, faible recommandation).
 - **Les patients présentant une atteinte de l'urètre prostatique avec un CIS confiné à la muqueuse urétrale peuvent être traités de façon conservatrice par résection transurétrale de la prostate (RTUP) suivie d'une instillation intravésicale de BCG** (NP 3, faible recommandation). **Il faut envisager de répéter les biopsies de l'urètre prostatique après le traitement d'induction par BCG** (NP 3, faible recommandation). **La CR est une option de rechange qu'on peut présenter au patient** (NP 4, faible recommandation).
 - **Il faut envisager de procéder à une CR chez les patients atteints d'un cancer de stade T1 de haut grade ou d'un CIS s'étendant dans les canaux prostatiques** (NP 3, faible recommandation). **Une RTUP suivie d'une instillation intravésicale de BCG est une autre option. Dans ces cas, il faut envisager une surveillance étroite par des biopsies répétées au niveau de l'urètre prostatique après le traitement d'induction par BCG** (NP 3, faible recommandation).
 - **Dans les cas d'envahissement du stroma prostatique, on recommande une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une CR** (NP 3, forte recommandation; consulter le guide de pratique de l'AUC sur la prise en charge du CVEM au cua.org et au cuj.ca).

L'incidence du carcinome urothélial primaire intéressant l'urètre prostatique est faible (1-4 %), mais l'atteinte de l'urètre prostatique contiguë à un cancer de la vessie peut atteindre de 12 à 48 % selon des séries rétrospectives (NP 3)^{194,195}. L'urètre prostatique est moins exposé au traitement intravésical, ce qui permet à un CIS et à un cancer papillaire à risque élevé de progresser vers le stroma de la prostate par les conduits de cette glande¹⁹⁶. On a montré une association claire entre le CIS décelé dans l'urètre prostatique et des issues oncologiques plus médiocres^{197,198}. Palou *et al.* ont analysé de manière rétrospective 146 patients atteints de CVSEM dont les tumeurs étaient de stade T1 et de haut grade et ont été traitées par RTUTV suivie d'une instillation de BCG. Ils ont montré qu'un CIS était présent dans l'urètre prostatique de 11,7 % des cas et était associé à des taux plus élevés de récurrence (RRI : 2,53; $p = 0,0003$), de progression (RRI : 3,59; $p = 0,001$) et de mortalité spécifique à la maladie (RRI : 3,53; $p = 0,004$)¹⁹⁹.

Une étude rétrospective de Mungan *et al.* portant sur 340 patients traités par RTUTV pour un CVSEM primaire a montré que le seul facteur prédictif significatif d'une atteinte

de l'urètre prostatique était la présence de tumeurs multiples dans une analyse multivariée (NP 3)²⁰⁰. De même, une étude de Brant *et al.* a évalué 177 patients atteints de CVSEM qui ont subi une CR et dont l'examen final de pathologie n'a pas mené vers un passage à un stade supérieur²⁰¹. Elle a révélé que l'atteinte de l'urètre prostatique était significativement associée à de plus mauvais résultats quant à la SSR ($p = 0,01$), la SSM ($p = 0,03$) et la survie globale (SG) ($p < 0,01$) selon le test de Mantel-Haenszel. Dans un modèle de régression logistique, les facteurs prédictifs significatifs de la présence d'une atteinte de l'urètre prostatique dans l'échantillon final prélevé par CR étaient une thérapie intravésicale antérieure (RC : 2,90; $p < 0,02$), des marges urétrales/urétérales positives (RC : 4,01; $p = 0,01$) et des tumeurs multifocales (RC : 7,56; $p < 0,001$) (NP 3), tandis que l'atteinte de l'urètre prostatique était un facteur prédictif indépendant de la mortalité globale dans l'analyse multivariée (RRI : 2,08; $p < 0,01$)²⁰¹.

La profondeur de l'envahissement de l'urètre prostatique est corrélée aux issues oncologiques. Solsona *et al.* ont évalué 96 patients avec atteinte de l'urètre prostatique et ont classé les tumeurs en trois groupes : confinées à la muqueuse de l'urètre prostatique (groupe 1), envahissement canalaire prostatique (groupe 2) et envahissement du stroma prostatique (groupe 3)²⁰². Ils ont constaté un meilleur pronostic statistiquement significatif pour les groupes 1 et 2 par rapport au groupe 3 ($p < 0,001$) (NP 3). L'analyse multivariée a montré que l'envahissement stromal (mais pas l'envahissement canalaire ou de la muqueuse), le CIS de la vessie et une atteinte panurothéliale étaient des facteurs de prédiction indépendants d'une SG plus médiocre²⁰². La valeur pronostique de la profondeur de l'atteinte de l'urètre prostatique a ensuite été renforcée par d'autres séries, où l'atteinte stromale a été associée à une SG à cinq ans de 40-50 % contre 100 % pour une atteinte de l'urètre prostatique confinée à la muqueuse urétrale¹⁹⁵.

On peut envisager de procéder à des biopsies de l'urètre prostatique chez les patients présentant des tumeurs situées au niveau du col de la vessie et du trigone, chez ceux qui présentent un CIS vésical associé, et chaque fois qu'on obtient un résultat positif à la cytologie urinaire avec une cystoscopie négative et une imagerie normale des voies supérieures (NP 3, faible recommandation)²⁰³. De plus, pour une plus grande exactitude, il faut procéder à une biopsie de toute zone suspecte dans l'urètre prostatique ainsi qu'aux positions de 5 et 7 heures (zone précolliculaire) au niveau du *verumontanum*, où se trouve la plus grande concentration de canaux prostatiques (NP 3, faible recommandation)²⁰³.

Les patients avec atteinte de l'urètre prostatique confinée à la muqueuse ont un meilleur pronostic et peuvent être pris en charge par RTUP suivie d'une instillation intravésicale de BCG^{199,204}. La RTUP a pour but de déterminer avec exactitude le stade de la maladie, de procéder à une résection

chirurgicale et d'ouvrir le col de la vessie, ce qui permet de mieux exposer l'urètre prostatique en vue des instillations de BCG²⁰⁵. D'autre part, il faut envisager une CR chez les patients présentant un envahissement canalaire (*NP 3, faible recommandation*), bien que la préservation de la vessie grâce à une RTUP suivie d'un traitement par BCG ait été décrite dans de petites séries rétrospectives²⁰⁶. Si elle est prise en charge de manière conservatrice, l'atteinte de l'urètre prostatique associée à un CIS doit faire l'objet d'un suivi étroit avec une évaluation précoce après le traitement d'induction par BCG, y compris une nouvelle biopsie rapide de l'urètre prostatique, en raison du risque plus élevé de récidives locales et de métastases à distance (*NP 3, faible recommandation*)²⁰⁷. Enfin, l'envahissement du stroma prostatique nécessite un traitement agressif avec une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une CR ± urétrectomie (consulter le guide de pratique de l'AUC sur la prise en charge du CVEM; publié sur les sites *cua.org* et *cuj.ca*)²⁰⁴.

6. Traitement intravésical

Les options de traitement adjuvant intravésical de première intention consistent principalement en la chimiothérapie et l'immunothérapie (y compris le BCG). Ce traitement est administré dans un but thérapeutique (traitement du CIS ou de la tumeur résiduelle non visible) et prophylactique (prévention de la récurrence et de la progression de la maladie).

6.1. Chimiothérapie intravésicale

6.1.1. Instillation unique de chimiothérapie après RTUTV

- **Il faut offrir cette modalité de traitement (instillation unique de mitomycine C, d'épirubicine, de doxorubicine, de pirarubicine ou de gemcitabine) à tous les patients chez qui on soupçonne un CVSEM à faible risque et traités par RTUTV; elle doit être administrée dans les 24 heures suivant une résection endoscopique (*NP 1, forte recommandation*).**
- **L'instillation unique de chimiothérapie est recommandée dans les cas de CVSEM à risque intermédiaire et chez les patients présentant ≤ 1 récurrence/année et un score OERTC de récurrence < 5 (*NP 1, forte recommandation*). Il faut discuter de cette modalité même lorsqu'une autre chimiothérapie intravésicale adjuvante est prévue (*NP 2, faible recommandation*).**
- **Le bienfait de l'instillation unique de chimiothérapie chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé n'est pas clair lorsqu'une instillation intravésicale de BCG est prévue comme traitement adjuvant (*NP 3*).**
- **Il ne faut pas administrer une instillation unique de chimiothérapie après une résection importante ou lorsqu'on soupçonne une perforation de la vessie (*NP 3, forte recommandation*).**

Les lésions à la paroi vésicale et la fulguration effectuée pendant la RTUTV peuvent faciliter la réimplantation de cellules tumorales. Lorsque la RTUTV est effectuée seule sans instillation unique de chimiothérapie, la persistance du CVSEM notée à la première cystoscopie à trois mois peut atteindre 21 %²⁰⁸. L'instillation unique de chimiothérapie a été initialement proposée dans le but de réduire le nombre de cellules malignes circulantes dans la vessie après une RTUTV, de prévenir la réimplantation de cellules cancéreuses et de réduire les taux de récurrence précoce après résection. En outre, cette approche pourrait avoir un effet ablatif sur les petites tumeurs occultes²⁰⁹.

Plusieurs ECRA ont mis en évidence le rôle de l'instillation unique de chimiothérapie après une RTUTV dans la réduction des récurrences du CVSEM. Au moins cinq ECRA réalisés de 1984 à 2011 ont montré une réduction du risque relatif de récurrence précoce d'environ 50 % avec une instillation unique de chimiothérapie à base de MMC²¹⁰⁻²¹⁴. L'épirubicine a aussi été associée à une diminution du risque de récurrence allant jusqu'à 50 % sur deux ans²¹⁵⁻²¹⁸. En outre, des résultats comparables ont été rapportés avec le thiothépa, la doxorubicine et la pirarubicine²¹⁹⁻²²¹. Plus récemment, un ECRA mené par Messing *et al.* a évalué la gemcitabine²²². Par rapport à l'irrigation à la solution saline, l'instillation unique de chimiothérapie par gemcitabine dans les trois heures suivant la RTUTV a été associée à une réduction de 12 % du risque absolu lié aux taux de récurrence à quatre ans, conférant une réduction de 34 % du risque relatif (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,48-0,90; $p < 0,01$)²²². La gemcitabine intravésicale a été associée à des effets indésirables minimes et à un faible coût²²². Le tableau 5 présente les protocoles les plus utilisés pour l'instillation unique de chimiothérapie.

Pour les patients à risque intermédiaire et élevé, les résultats sont toutefois controversés et hétérogènes selon les médicaments et les protocoles²²³. En 2004, Sylvester *et al.* ont publié une méta-analyse comprenant sept ECRA et portant sur 1 476 patients, pour la plupart à faible risque, où une instillation immédiate de chimiothérapie par MMC, épirubicine ou pirarubicine après la RTUTV était associée à un taux de récurrence de 36,7 %, contre 48,4 % pour la RTUTV seule, ce qui entraînait une diminution de 39 % du risque de récurrence en faveur de l'instillation unique de

Tableau 5. Schémas d'instillation unique de chimiothérapie

Chimiothérapie	Dose	Protocole
Gemcitabine	2 g	Dilution dans 100 mL de solution saline (60 min)
Mitomycine C	40 mg	Dilution dans 20 à 40 mL d'eau (60 min)
Doxorubicine	30 mg	Dilution dans 30 mL de solution saline (60 min)
Épirubicine	50 à 80 mg	Dilution dans 50 mL de solution saline (60 min)
Pirarubicine	30 mg	Dilution dans 30 mL (60 min)

chimiothérapie (*NP 1, forte recommandation*). Le bienfait, cependant, n'était pas statistiquement significatif pour les patients présentant des tumeurs multiples, après ajustement en fonction du stade²²⁴. Avec des résultats similaires, deux autres méta-analyses ont approuvé l'utilisation de l'instillation intravésicale immédiate après une RTUTV, tout en soulignant les problèmes d'hétérogénéité et de biais de publication des essais^{225,226}.

La méta-analyse la plus récente revisitant le sujet en 2016 a été publiée à nouveau par Sylvester *et al.*, incluant cette fois l'analyse des données individuelles de 2278 patients randomisés²²⁷. Une réduction de 35 % du risque relatif de récurrence a été rapportée en faveur de l'instillation unique de chimiothérapie (RRI : 0,65; $p < 0,001$), avec un taux de récurrence à cinq ans de 44,8 % contre 58,8 % pour la RTUTV seule (*NP 1*). Cette étude n'a pas montré de bienfait de l'instillation unique de chimiothérapie chez les patients ayant plus d'une récurrence par an et ceux ayant un score de récurrence de l'OERTC ≥ 5 . Il est intéressant de noter que la SG était significativement plus faible chez les patients répondant à ces critères de risque plus élevés lorsqu'ils étaient traités par instillation unique de chimiothérapie. Les auteurs ont déclaré que ce résultat pouvait être influencé par le nombre de patients à risque élevé, dont l'indice fonctionnel et le pronostic étaient intrinsèquement mauvais, et à qui, au final, une instillation unique de chimiothérapie ne conviendrait pas particulièrement²²⁷.

Dans le cadre d'un vaste essai multicentrique, Bosschieter *et al.* ont randomisé 2 243 patients pour qu'ils reçoivent une instillation intravésicale de MMC dans les 24 heures suivant la RTUTV (instillation immédiate) ou deux semaines après l'intervention (instillation différée), suivie dans les deux cas d'instillations adjuvantes de chimiothérapie pour les patients à risque intermédiaire (neuf doses) et à risque élevé (15 doses)²²⁸. Les taux de récurrence à trois ans étaient de 27 % dans le groupe d'instillation immédiate contre 36 % dans le groupe d'instillation différée ($p < 0,001$), reflétant une réduction de 34 % du risque relatif en faveur de l'instillation immédiate (*NP 1*). En dépit d'un éventuel biais de sélection et d'une stratification unique du risque (les tumeurs primaires et solitaires de stade Ta et T1 de bas grade ont été classées comme étant à faible risque; les tumeurs multiples ont été classées comme étant à risque élevé), il s'agit de la première étude évoquant des taux de récurrence plus faibles même chez les patients présentant une maladie à risque intermédiaire et élevé qui ont reçu des instillations intravésicales adjuvantes supplémentaires²²⁸. En outre, des taux de récurrence plus faibles ont été signalés chez les patients à risque intermédiaire et élevé par rapport aux patients à faible risque, peut-être en raison de l'administration d'une chimiothérapie intravésicale adjuvante supplémentaire chez ces patients²²⁸. On a plus tard procédé à une nouvelle analyse des résultats des patients inclus dans cet essai²²⁹. En utilisant une

définition actualisée du risque, les auteurs ont conclu que le bienfait de l'instillation unique de chimiothérapie était significatif, quel que soit le groupe de risque, et ont avancé que ce traitement ne devrait pas être refusé aux patients à risque intermédiaire et élevé²²⁹.

Une discussion concernant les données contradictoires tirées de la plus grande méta-analyse et du plus grand ECRA réalisés à ce jour a été publiée²³⁰⁻²³², dans laquelle il est recommandé de recourir à une instillation unique de chimiothérapie chez tous les patients à faible risque (*NP 1, forte recommandation*) et les patients à risque intermédiaire, qu'une chimiothérapie intravésicale adjuvante supplémentaire soit administrée ou non (*NP 2, faible recommandation*). On peut envisager une instillation unique de chimiothérapie chez les patients de la catégorie des cancers à risque élevé mais qui répondent aux critères correspondant à un score OERTC de récurrence < 5 (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>) (*NP 3, faible recommandation*). Le bienfait de l'instillation unique de chimiothérapie chez les patients à risque élevé présentant des tumeurs multiples et volumineuses et devant subir un autre traitement par le BCG n'est pas clair, car dans l'étude de Bosschieter *et al.*, les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé ont été traités par chimiothérapie adjuvante plutôt que par le BCG (*NP 3*)²²⁸. Bien qu'hétérogènes, les études sur l'instillation unique de chimiothérapie semblent convenir que le choix du moment de l'instillation postopératoire est important. La majorité de ces études semblent indiquer que le bienfait est plus évident lorsque l'instillation est effectuée dans les 24 heures suivant la RTUTV, avec une tendance à des taux de récurrence plus faibles lorsque l'instillation est effectuée encore plus tôt (*NP 1, forte recommandation*)^{233,234}. Des comparaisons de groupes sans répartition aléatoire tirées de la même étude de Sylvester *et al.* en 2016 portent à croire qu'une instillation dans les deux heures suivant la RTUTV était plus efficace qu'au-delà de ce délai, étayant l'hypothèse selon laquelle plus l'instillation est administrée tôt après la RTUTV, plus elle sera efficace pour réduire la réimplantation et les récurrences précoces²²⁷. Récemment, Onishi *et al.* ont randomisé 227 patients présentant un CVSEM à risque faible ou intermédiaire (principalement des tumeurs uniques de stade Ta de bas grade et < 3 cm) pour recevoir une instillation continue de solution saline après la RTUTV (2000 mL/h pendant la première heure, puis 500 mL/h pendant les 15 heures suivantes) par rapport à une instillation unique de MMC (30 mg dans 30 mL de solution saline pendant une heure)²³⁵. Avec un suivi médian de 37 mois, la SSR à trois ans était comparable ($p = 0,53$) et aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à la SSP²³⁵. Cette question a été approfondie par deux méta-analyses qui n'ont montré aucune différence significative en termes de SSR entre l'irrigation immédiate de la vessie avec une solution saline et la chimiothérapie, bien que limitée par

le faible nombre d'études^{236,237}. Par conséquent, l'irrigation saline peut être envisagée chez les patients présentant un CVSEM à risque faible ou intermédiaire après une RTUTV lorsque la chimiothérapie intravésicale est contre-indiquée (par exemple, en cas de résection étendue de la vessie) ou non disponible (*NP 2, faible recommandation*).

6.1.2. Chimiothérapie intravésicale adjuvante

- **Il faut songer à prescrire une chimiothérapie intravésicale adjuvante comme traitement d'induction aux patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire (*NP 1, forte recommandation*) suivie d'un traitement d'entretien mensuel pendant un an au maximum (*NP 3, faible recommandation*), ou un traitement d'induction par BCG suivi d'un traitement d'entretien par ce même agent (voir la section 6.2).**
- **Une sous-stratification des patients à risque intermédiaire atteints d'un CVSEM de stade Ta de bas grade récidivant peut servir à orienter les décisions concernant le traitement adjuvant (*NP 3, faible recommandation*). À cette fin, il faut tenir compte de quatre facteurs : nombre de tumeurs, taille de la tumeur (≥ 3 cm), intervalle avant une récurrence (< 1 an) et fréquence des récurrences (> 1 /an).**
 - **Les patients atteints d'un CVSEM à risque faible/intermédiaire (0 facteur) peuvent être traités de la même façon que les patients à faible risque, soit avec une instillation unique de chimiothérapie seulement (*NP 3, faible recommandation*).**
 - **Les patients atteints d'un CVSEM à risque intermédiaire/élevé (≥ 3 facteurs) peuvent être traités comme des patients à risque élevé, par traitement d'induction et d'entretien par BCG (*NP 3, faible recommandation*).**
- **On peut offrir aux patients qui présentent une récurrence pendant la chimiothérapie intravésicale un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien par BCG (*NP 3, faible recommandation*).**

Aucun autre traitement n'est nécessaire à part l'instillation unique de chimiothérapie après une RTUTV pour les patients à faible risque, tandis qu'il faut envisager un traitement intravésical supplémentaire chez les patients à risque intermédiaire et élevé. Plusieurs ECRA ont montré que les taux de récurrence étaient plus faibles chez les patients soumis à une chimiothérapie intravésicale d'induction, avec ou sans traitement d'entretien, à base de MMC, d'épirubicine, de doxorubicine ou de pirarubicine, que chez les patients ayant subi une RTU seule (*NP 1*)²³⁸⁻²⁴¹.

Cela dit, les ECRA comparant la chimiothérapie intravésicale d'induction seule à la chimiothérapie intravésicale d'induction suivie d'un traitement d'entretien ont donné des résultats contradictoires^{221,240,242-245}. Une méta-analyse

de Huncharek a inclus 3 703 patients provenant de 11 ECRA étudiant le bienfait d'une chimiothérapie intravésicale adjuvante avec un suivi d'au moins un an après une RTUTV²⁴⁶. Cette étude a pointé vers une réduction des taux de récurrence de 31 % à deux ans et de 73 % à trois ans chez les patients soumis à un traitement d'entretien d'une durée de un et deux ans, respectivement²⁴⁶.

À l'inverse, deux méta-analyses plus récentes ont revisité ce sujet et ont montré un effet plus modeste de la chimiothérapie intravésicale d'entretien sur les taux de récurrence. Le calendrier et la durée de la chimiothérapie intravésicale ont été étudiés par Sylvester *et al.*²⁴⁷. Ils ont mis en évidence une hétérogénéité significative entre ces études concernant les différents schémas, calendriers et durées de la chimiothérapie intravésicale d'entretien, et ont conclu qu'aucune recommandation de haut niveau n'était possible en raison de données contradictoires²⁴⁷.

La méta-analyse la plus récente visait à évaluer le bienfait supplémentaire d'une chimiothérapie intravésicale d'entretien (le plus souvent pendant sur 7 à 12 mois; valeurs minimale et maximale : 3 et 36 mois) par rapport à une chimiothérapie intravésicale d'induction seule pour les patients à risque intermédiaire et élevé²⁴⁸. Cette étude a montré que l'épirubicine, la doxorubicine et la MMC étaient les agents les plus couramment étudiés comme chimiothérapie intravésicale d'entretien. Les résultats des ECRA étaient incohérents (sur 16 ECRA, seuls trois ont montré un bienfait significatif). Les auteurs ont conclu qu'en raison d'une forte hétérogénéité entre les études, l'analyse n'avait pas la puissance statistique suffisante pour montrer un bienfait significatif de la chimiothérapie intravésicale d'entretien par rapport à la chimiothérapie d'induction seule en ce qui concerne les taux de récurrence, de progression et de survie²⁴⁸. Bien que d'autres études soient nécessaires pour confirmer l'effet, la dose idéale, le calendrier et la durée recommandée de la chimiothérapie intravésicale d'entretien, l'approche consistant en une seule instillation mensuelle pendant un an au maximum pourrait être envisagée pour les patients à risque intermédiaire et élevé chez qui une réponse initiale au traitement d'induction a été obtenue après une RTUTV (*NP 3, faible recommandation*).

Lorsque la chimiothérapie intravésicale adjuvante a été comparée au BCG, les données des ECRA et des méta-analyses ont pointé vers une réduction du risque de récurrence (mais pas de progression) avec le BCG pour les patients à risque intermédiaire et élevé (*NP 1*) au prix d'une toxicité plus élevée²⁴⁹⁻²⁵¹. Dans une méta-analyse de données individuelles portant sur 2 820 patients atteints principalement d'un carcinome papillaire, dont 74 % présentaient un risque intermédiaire, Malmstrom *et al.* ont constaté une réduction de 32 % des taux de récurrence avec le traitement d'induction et d'entretien par BCG par rapport au traitement d'induction par MMC, tandis que le traitement d'induction par BCG

sans traitement d'entretien était inférieur au traitement d'induction par MMC (NP 1)²⁵². En outre, les taux de progression et de survie à long terme étaient disponibles pour 1 880 patients mais n'étaient pas statistiquement différents d'un groupe à l'autre. Une revue Cochrane est parvenue à des conclusions similaires concernant la réduction probable des taux de récurrence mais aussi l'augmentation des effets indésirables graves notés avec le BCG par rapport à la MMC, sans différence significative dans le risque de progression, bien que cette méta-analyse ait souligné que le degré de certitude des données probantes était faible²⁵³.

La maladie à risque intermédiaire représente 35 % de tous les cas de CVSEM et constitue un sous-groupe hétérogène de patients. En 2010, une sous-stratification des patients à risque intermédiaire présentant une maladie récurrente de stade Ta de bas grade a été proposée par Lamm *et al.*, puis adoptée par l'International Bladder Cancer Group (IBCG)²⁵⁴. Quatre facteurs ont été pris en compte : le nombre de tumeurs (multiplicité), la taille de la tumeur (> 3 cm), la récurrence précoce (< 1 an) et la fréquence des récurrences (> 1 par an). Les patients qui ne présentent aucun de ces facteurs sont considérés comme présentant un « risque faible/intermédiaire » et peuvent être pris en charge de la même manière que les patients à faible risque avec une instillation unique de chimiothérapie. Ceux qui présentent 1 ou 2 facteurs sont considérés comme de véritables patients à « risque intermédiaire » et doivent être pris en charge par une chimiothérapie intravésicale adjuvante (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien mensuel pendant un an) ou par le BCG (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien pendant un an avec des instillations hebdomadaires pendant trois semaines à trois, six et douze mois). Enfin, les patients présentant ≥ 3 facteurs sont classés dans le groupe « à risque intermédiaire/élevé » et présentent un risque plus élevé de récurrence et de progression; ils doivent être traités comme des patients à risque élevé, soit avec un traitement complet par BCG (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien pendant trois ans avec des instillations hebdomadaires pendant trois semaines à trois, six, 12, 18, 24, 30 et 36 mois)²⁵⁵. De même, les patients à risque intermédiaire présentant une tumeur primaire de stade Ta de haut grade, petite et solitaire doivent être traités comme des patients à risque élevé, soit avec un traitement d'induction par BCG suivi d'un traitement d'entretien. Dans la méta-analyse précédemment citée de Malmstrom *et al.*, le BCG était efficace même chez les patients ayant reçu au préalable des instillations de chimiothérapie²⁵². En raison de l'échec de la chimiothérapie adjuvante intravésicale chez les patients à risque intermédiaire, il est justifié d'envisager un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien par BCG.

6.1.3. Traitement assisté par un dispositif

– **Même si la chimiothérapie intravésicale administrée sous forme de traitement assisté par un dispositif a donné des résultats prometteurs dans de petits essais contrôlés avec répartition aléatoire, d'autres études sont nécessaires pour valider son utilisation clinique systématique.**

L'ionophorèse est capable d'augmenter l'absorption de médicaments par les cellules cancéreuses grâce à un courant électrique. Elle a été testée avec la MMC, en monothérapie ou en association avec le BCG, pour le traitement du CVSEM à risque élevé, et a donné des résultats prometteurs²⁵⁶⁻²⁵⁸. Di Stasi *et al.* ont randomisé 212 patients atteints de CVSEM de stade T1 n'ayant jamais reçu de BCG pour qu'ils subissent un traitement d'induction de six semaines de BCG ou un traitement séquentiel comportant neuf semaines d'instillation hebdomadaire de BCG (semaines 1, 2, 4, 5, 7, 8) et d'instillation de MMC avec ionophorèse (semaines 3, 6 et 9)²⁵⁷. Un traitement d'entretien mensuel a été administré dans chaque groupe aux patients présentant une réponse complète au traitement. Avec un suivi médian de 88 mois, le traitement séquentiel par BCG + MMC avec ionophorèse a été associé à un intervalle sans maladie plus long (69 mois contre 21 mois, $p = 0,0012$), à des taux de progression plus faibles (9,3 % contre 21,9 %; $p = 0,005$) et à une mortalité globale plus faible (21,5 % contre 32,4 %; $p = 0,045$) par rapport au BCG seul. Les effets secondaires étaient acceptables dans les deux groupes de traitement²⁵⁷. Ces résultats n'ont pas été validés dans un deuxième essai et, bien qu'approuvée par Santé Canada, l'ionophorèse n'a pas été largement adoptée. Il convient de noter que les cathéters pour ionophorèse ne sont plus offerts au Canada.

La chimiohyperthermie (CHT) avec instillation intravésicale de MMC a été étudiée dans le traitement du CVSEM. La radiofréquence élève la température de l'urothélium à 41-44 °C pendant que la chimiothérapie intravésicale est administrée. Colombo *et al.* ont recruté 75 patients atteints de CVSEM primaire ou récidivant et ont comparé la MMC seule à la CHT-MMC, avec des traitements d'induction et d'entretien. Les taux de récurrence au suivi à 24 mois étaient inférieurs dans le groupe CHT-MMC par rapport à la MMC seule (17,1 % contre 57,5 %, respectivement; $p = 0,002$)²⁵⁹. Les auteurs ont également publié une mise à jour à long terme avec un suivi médian de 91 mois, et un effet durable a été observé avec les taux de récurrence (15 % contre 53 %, $p < 0,001$)²⁶⁰. Un essai multicentrique avec répartition aléatoire mené par Arends *et al.* auprès de 190 patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire et élevé a comparé un an de CHT (traitement d'induction + d'entretien) à un an de BCG (traitement d'induction + d'entretien). Dans cette étude, l'analyse en intention de traiter n'a pas permis de prouver un quelconque bienfait sur la SSR de la CHT-MMC par rapport

au BCG à 24 mois de suivi (78,1 % contre 64,8 %, respectivement, $p = 0,08$), ce qui souligne la nécessité d'études de plus grande envergure sur les traitements assistés par dispositif en première intention²⁶¹. Bien que prometteuse, surtout dans le contexte de la pénurie chronique de BCG, la CHT-MMC n'est pas approuvée par Santé Canada et doit être validée par des études de plus grande envergure avant d'être intégrée dans la pratique clinique de routine pour les CVSEM à risque élevé.

6.2. BCG

- **Le traitement de référence pour réduire les taux de récurrence et de progression de la maladie chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé est le traitement par BCG avec une phase d'induction (instillations hebdomadaires pendant six semaines) suivie d'une phase d'entretien de trois ans (instillations hebdomadaires pendant trois semaines aux mois 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36) (NP 1, forte recommandation).**
- **Lorsque le BCG est administré pour traiter un CVSEM à risque intermédiaire, un traitement d'induction (instillations hebdomadaires pendant six semaines) suivi d'un traitement d'entretien d'un an (instillations hebdomadaires pendant trois semaines aux mois 3, 6 et 12) est recommandé (NP 1, forte recommandation).**

6.2.1. Issues oncologiques et BCG

En 1976, il a été prouvé pour la première fois par Morales *et al.* que le BCG, lorsqu'il est administré par voie intravésicale, réduisait les taux de récurrence du cancer de la vessie²⁶². Au milieu des années 80 et dans les années 90, six essais contrôlés ont confirmé une diminution significative des taux de récurrence allant jusqu'à 67 % lorsque la résection de la tumeur était suivie d'une instillation intravésicale adjuvante de BCG par rapport à la RTUTV seule (NP 1)²⁶³⁻²⁶⁸. Les méta-analyses incluant ces études ont confirmé un bienfait évident du BCG dans la diminution des taux de récurrence par rapport à la RTUTV seule ou à la RTUTV suivie de différents schémas de chimiothérapie intravésicale, le bienfait le plus important étant signalé chez les patients présentant un CVSEM à risque élevé (NP 1, forte recommandation)^{249,251,269-272}.

Le BCG est devenu le traitement de référence pour réduire non seulement le nombre de récurrences, mais aussi les taux de progression du cancer à risque élevé. Les études initiales de Herr et de ses collègues ont montré une réduction des taux de progression, qui sont passés de 35 % à 28 % chez les patients traités par RTUTV seule par rapport à ceux traités par RTUTV plus traitement d'induction par BCG, ainsi que de meilleurs résultats en termes de survie globale (taux de mortalité de 32 % par rapport à 14 %) en faveur du BCG²⁷³. Plus tard, Sylvester *et al.*, dans une méta-analyse incluant 4863 patients ayant participé à 24 ECRA, ont montré une

progression de la maladie chez 9,8 % des patients du groupe BCG contre 13,8 % des patients du groupe témoin, ce qui reflète une réduction relative de 27 % de la probabilité de progression (RC : 0,73; $p = 0,001$) en faveur du BCG²⁷⁰. Notamment, le bienfait du BCG par rapport aux autres schémas intravésicaux n'a été observé que chez les patients recevant un traitement d'entretien par BCG, plutôt qu'un traitement d'induction seulement (NP 1)²⁷⁰.

Le BCG est également le traitement de référence du CIS primaire ou concomitant, car il éradique le CIS et réduit le risque de récurrence et de progression. L'analyse par sous-groupes d'un premier ECRA réalisé en 1983 auprès de patients atteints de CIS a montré une rémission complète de la maladie chez 65 % des patients subissant une RTUTV suivie d'un traitement par BCG (médiane de 18 mois) contre 8 % pour la RTUTV seule (médiane de trois mois)²⁷⁴. La méta-analyse de Sylvester *et al.* effectuée en 2002 a mis en évidence que le bienfait du BCG sur la progression était observé à la fois pour les tumeurs papillaires et les CIS²⁷⁰. En 2005, une autre méta-analyse réalisée par le même groupe a comparé les patients atteints de CIS traités par chimiothérapie intravésicale (MMC, épirubicine, doxorubicine ou MMC + doxorubicine en traitement séquentiel) par rapport au BCG²⁷². Ils ont constaté que les taux d'échec du traitement et de progression de la maladie étaient plus élevés avec les schémas de chimiothérapie intravésicale qu'avec le traitement par BCG (NP 1)²⁷².

6.2.2. BCG : calendrier d'administration, dose et souches

Le traitement d'induction par le BCG consistant en une instillation intravésicale hebdomadaire sur deux heures est généralement administré pendant six semaines, en commençant 2 à 4 semaines après la RTUTV pour éviter les symptômes généraux²⁶². Dans l'essai SWOG 8507, 550 patients atteints de CVSEM récidivant ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction par le BCG avec ou sans traitement d'entretien²⁷⁵. Le traitement d'entretien par BCG a été administré chaque semaine pendant trois semaines à trois, six, 12, 18, 24, 30 et 36 mois, à compter du début du traitement d'induction. La SSR médiane était de 76,8 mois pour le traitement d'entretien par BCG contre 35,7 mois pour le traitement d'induction par BCG seul ($p < 0,0001$)²⁷⁵. Dans cette étude, 278 patients présentaient un CIS. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer la réponse au BCG chez les patients atteints de CIS, les taux de réponse globale à six mois étaient significativement meilleurs chez ceux ayant reçu un traitement d'entretien que chez ceux ayant reçu uniquement un traitement d'induction (83,8 % vs 68,1 %, respectivement, $p = 0,004$) (NP 3)²⁷⁵. L'essai EORTC 30911 était un ECRA multicentrique portant sur 957 patients à risque intermédiaire et élevé (stade Ta/T1 uniquement), conçu pour comparer le BCG à l'épirubicine en utilisant un traitement d'induction et un traitement d'entretien dans les deux groupes. Le BCG s'est révélé supérieur à l'épirubicine en ce qui concerne le

délai avant la première récurrence ($p < 0,001$), les métastases à distance ($p = 0,046$), la SG ($p = 0,023$) et la SSM ($p = 0,026$). De plus, le bienfait relatif du BCG par rapport à l'épirubicine était au moins aussi important chez les patients à risque intermédiaire que chez les patients à risque élevé²⁷⁵. L'essai EORTC 30962 était un essai de non-infériorité qui visait à évaluer si la durée du traitement d'entretien et la dose de BCG pouvaient être réduites à un an (contre trois ans) et à un tiers de dose (contre la dose complète), respectivement²⁷⁶. L'étude a révélé qu'un tiers de dose sur un an de traitement d'entretien était inférieur à la dose complète sur trois ans de traitement d'entretien par BCG. Cependant, rien ne prouve que les patients à risque intermédiaire recevant la dose complète aient tiré un bienfait du traitement d'entretien par BCG pendant trois ans par rapport à un an. En revanche, chez les patients à risque élevé recevant une dose complète, le traitement d'entretien sur trois ans était supérieur au traitement sur un an²⁷⁶. Parallèlement, un ECRA mené par le CUETO auprès de 500 patients n'a montré aucune différence en termes de SSR, de SSM et de SG entre les patients traités par une dose complète de BCG (81 mg) et ceux traités par un tiers de dose (27 mg)²⁷⁷. Cependant, dans le cas de la maladie multifocale, la dose complète a été associée à des taux de récurrence et de progression plus faibles. Néanmoins, les résultats de l'essai du CUETO doivent être analysés avec prudence, car la puissance statistique de cette étude a été jugée insuffisante pour prouver l'équivalence ou la non-infériorité avec des marges cliniquement significatives ($NP\ 2$)²⁷⁷.

L'essai NIMBUS était une étude de phase III avec répartition aléatoire portant sur le CVSEM primaire ou récidivant de haut grade jamais traité par BCG, incluant des patients atteints de CIS²⁷⁸. L'étude a comparé le traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien (protocole SWOG) au traitement par BCG à fréquence réduite, dans lequel le traitement d'induction était constitué d'instillations hebdomadaires de BCG aux semaines 1, 2 et 6, tandis que le traitement d'entretien était constitué d'instillations uniques aux semaines 1 et 3 des mois 3, 6 et 12. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de l'efficacité inférieure du schéma réduit. Le suivi médian était de 12 mois et une réduction du risque relatif de récurrence de 60 % a été rapportée avec le schéma standard du BCG par rapport au schéma réduit. La séparation précoce des courbes de Kaplan-Meier laisse entendre que c'est la réduction de la dose du traitement d'induction plutôt que la réduction de la durée du traitement d'entretien qui aurait eu un impact significatif sur l'efficacité du BCG chez les patients à risque élevé²⁷⁸. Compte tenu de toutes les données, pour les patients à risque intermédiaire traités par le BCG, le schéma recommandé est le traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien d'un an, tandis que le schéma sur trois ans est recommandé pour les patients à risque élevé ($NP\ 1$, forte recommandation).

Enfin, il existe actuellement plusieurs souches de BCG. Bien que des différences d'efficacité entre les souches aient été proposées, une récente méta-analyse en réseau n'a pas pu confirmer de corrélation entre les différentes souches de BCG et les issues oncologiques²⁷⁹⁻²⁸⁴.

6.2.3. Toxicité du BCG

Bien que le BCG soit associé à davantage d'effets indésirables que la chimiothérapie intravésicale, des effets toxiques graves ne surviennent que chez 5 % des patients^{270,285}. L'effet secondaire local le plus courant de l'instillation de BCG est l'apparition de symptômes de cystite (mictions impérieuses, dysurie et fréquence accrue des mictions) qui peuvent être présents chez 71 % des patients²⁵³. Dans ce cas, une culture d'urine doit être effectuée pour exclure une infection des voies urinaires²⁸⁶. Une hématurie peut survenir et amener à retarder les instillations de BCG. Si l'hématurie persiste, une cystoscopie pour exclure une récurrence ou une persistance tumorale précoce peut être nécessaire. L'épididymite et la prostatite sont des effets moins fréquents, survenant respectivement dans 10 % et 3 % des cas^{287,288}.

L'effet généralisé le plus courant est la fièvre, généralement légère ($< 38,5\ ^\circ\text{C}$), qui dure moins de 48 heures et s'accompagne d'indisposition et de nausées. Une fièvre persistante (> 48 heures) et élevée ($\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$) doit conduire à un bilan complet à la recherche d'une infection. Des réactions allergiques apparaissent chez moins de 1 % des patients soumis aux instillations intravésicales de BCG et traités par des médicaments antituberculeux²⁸⁸. La septicémie liée à une instillation de BCG nécessite une hospitalisation et un traitement actif ($NP\ 3$, forte recommandation)²⁸⁷. Les effets indésirables du BCG et leur prise en charge suggérée sont décrits dans le tableau 6.

Une étude a évalué si les effets toxiques étaient réduits lorsqu'une antibioprophylaxie (par ofloxacine) était administrée après une instillation intravésicale de BCG²⁸⁹. Bien que les effets indésirables locaux et généraux aient été réduits respectivement de 83,3 % à 61,1 % ($p = 0,017$) et de 75,9 % à 54,4 % ($p = 0,019$), d'autres études sont nécessaires pour valider l'utilisation générale des antibiotiques à cette fin²⁸⁹. De plus, une étude comparant le BCG à l'épirubicine n'a pas pu montrer le rôle de l'isoniazide prophylactique dans la réduction des effets secondaires pendant le traitement par BCG²⁹⁰. D'autres approches peuvent être utilisées chez les patients qui tolèrent mal le BCG, notamment la diminution de la dose et/ou du temps de séjour intravésical.

6.2.4. Échec du traitement par BCG

Malgré une administration adéquate de BCG, jusqu'à 40 % des patients à risque élevé connaîtront une récurrence à long terme dans les cinq ans²⁹⁵. Trois catégories différentes d'échec du traitement par BCG ont été définies dans le passé :

Tableau 6. Effets indésirables du BCG et recommandations

Effets secondaires locaux	Prise en charge
Hématurie visible	Interrompre le traitement par BCG jusqu'à la résolution de l'hématurie; épreuves de laboratoire (urine, sang, cultures); antibiotiques choisis en fonction des cultures pour traiter toute infection des voies urinaires; si l'hématurie est persistante, effectuer une cystoscopie pour exclure une récurrence du cancer de la vessie.
Épididymite/prostatite	Interrompre le traitement par BCG; épreuves de laboratoire (urine, sang, cultures); ajouter des antibiotiques (p. ex. quinolones); envisager un traitement par INZ à 300 mg/jour ou RFP à 600 mg/jour; envisager une consultation auprès d'un infectiologue; envisager une orchidectomie.
Effets secondaires généralisés	Prise en charge
Malaise/nausées (généralement < 48 h)	Traitement symptomatique (c.-à-d., antiémétiques).
Réactions allergiques	Légères et < 48 h : Antihistaminiques; AINS – retarder le traitement par BCG jusqu'à résolution. Persistantes : Interrompre le traitement par BCG et envisager l'arrêt du traitement; envisager un traitement par INZ à 300 mg/jour ou RFP à 600 mg/jour.
Fièvre	< 38,5 °C et/ou < 48 h : Traitement symptomatique (c.-à-d., antipyrétiques). ≥ 38,5 °C pendant ≥ 48 h : Interrompre le traitement par BCG jusqu'à résolution/ envisager une réduction de dose; épreuves de laboratoire (urine, sang, cultures); commencer un traitement empirique avec au moins 2 antimicrobiens (p. ex. quinolones, INZ à 300 mg/jour, RFP à 600 mg/jour); envisager une consultation auprès d'un infectiologue.
Septicémie liée au BCG	Mettre fin définitivement au traitement par BCG; hospitalisation; épreuves de laboratoire (urine, sang, cultures); commencer une antibiothérapie empirique (p. ex. quinolones à forte dose); amorcer un traitement par INZ à 300 mg/jour + RFP à 600 mg/jour + éthambutol à 1200 mg/jour, pendant 6 mois; corticostéroïdes à forte dose si persistante (p. ex. prednisolone à 40 mg/jour); consultation auprès d'un infectiologue.

Version modifiée des références^{87,291-294}. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; BCG : bacille de Calmette et Guérin; INZ : isoniazide; IVU : infection des voies urinaires; RFP : rifampicine; SBAU : symptômes du bas appareil urinaire.

1. Les cas réfractaires au BCG comprennent tout cas de tumeur de stade T1 de haut grade après un traitement d'induction et un suivi de trois mois ou toute tumeur de stade Ta de haut grade ou CIS après un traitement d'induction plus un cycle de traitement d'entretien ou un deuxième traitement d'induction et un suivi de six

mois²⁹⁶. Les patients atteints d'un cancer réfractaire au BCG présentent un risque accru de progression et des taux de survie à cinq ans plus faibles que les patients présentant une réponse complète au traitement d'induction (NP 3)^{297,298}.

2. Le cancer récidivant après traitement par BCG est défini par l'obtention d'une réponse complète au traitement par le BCG à six mois, puis l'apparition de toute récurrence de haut grade au cours du suivi. Le pronostic s'améliore avec la durée de l'intervalle sans maladie après la dernière dose de BCG, et il est meilleur que celui des patients atteints de CVSEM réfractaire au BCG. Par conséquent, les patients présentant des récurrences moins ou plus de 12 mois après la fin du traitement par BCG sont classés respectivement comme des cas de récurrences précoces ou tardives.
3. Les patients que l'on considère comme intolérants au BCG sont ceux qui présentent des récurrences après un traitement de durée inadéquate en raison d'effets indésirables graves. Ces patients ont le meilleur pronostic parmi les sous-catégories d'échec du traitement par BCG.

Afin de normaliser l'évaluation des cas d'échec du traitement par BCG et d'accroître l'homogénéité parmi les patients qui ont peu de chances de répondre à un nouveau traitement intravésical par le BCG, le terme « CVSEM ne répondant pas au BCG » a été créé par un groupe de consensus représentant des experts de l'American Urological Association et de la Food and Drug Administration des États-Unis (www.fda.gov/media/101468/download) (tableau 7). En outre, la maladie ne répondant pas au BCG implique que les patients aient été traités précédemment par un schéma adéquat à base de BCG, défini comme suit : au moins 5 à 6 instillations hebdomadaires d'une phase d'induction suivie d'au moins un cycle de traitement d'entretien (consistant en au moins deux des trois instillations hebdomadaires de BCG) ou d'un second cycle d'induction (au cours duquel au moins deux des six instillations hebdomadaires ont été reçues).

Le cancer de la vessie ne répondant pas au BCG comprend les cas satisfaisant l'un des critères suivants :

- Tumeur de stade T1 de haut grade lors de la première évaluation suivant le traitement d'induction par BCG (à trois mois).
- Tumeur de stade Ta/T1 de haut grade récidivant dans les six mois suivant la fin d'un traitement adéquat par BCG.
- CIS récidivant (stade ± Ta/T1) dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement adéquat par BCG.

6.2.5. Prise en charge du CVSEM ne répondant pas au BCG

- **Une CR avec curage ganglionnaire pelvien est la norme de soins dans les cas de cancer de la vessie ne répondant**

Tableau 7. Classification des échecs du traitement par BCG

Stratification de l'échec	Définition [†]
Ne répond pas au BCG	Tumeur de stade T1 de haut grade à la première évaluation après un traitement d'induction par BCG (3 mois) Tumeur de stade Ta/T1 récidivant de haut grade dans les 6 mois après un traitement adéquat par BCG* CIS récidivant dans les 12 mois suivant le dernier traitement adéquat par BCG*
Réfractaire au BCG	Tumeur de stade T1 de haut grade à la première évaluation suivant le traitement d'induction par BCG (3 mois) Tumeur de stade Ta de haut grade/CIS persistants/récidivants après un traitement adéquat par BCG (6 mois)*
Récidivant après traitement par BCG	Récidive de haut grade après avoir atteint un état sans maladie dans les 6 mois suivant un traitement adéquat par BCG*
Intolérant au BCG	Récidive/persistance de la maladie après un traitement insuffisant par BCG en raison d'effets indésirables graves

[†]Par définition, les récurrences de bas grade pendant ou après le traitement par BCG ne sont pas considérées comme des échecs d'un traitement par BCG. *Traitement adéquat par BCG – au moins 5 ou 6 instillations hebdomadaires en traitement d'induction suivies d'au moins un cycle de traitement d'entretien (consistant en au moins 2 des 3 instillations hebdomadaires de BCG) ou d'un second cycle de traitement d'induction (au cours duquel au moins 2 des 6 instillations hebdomadaires ont été reçues). BCG : bacille de Calmette et Guérin; CIS : carcinome *in situ*.

pas au BCG chez les patients aptes à subir une intervention chirurgicale (NP 3, forte recommandation). Chez les patients atteints d'un CIS ou d'une tumeur de stade Ta de haut grade qui ne répond pas au BCG, on peut envisager un traitement de deuxième intention avant la CR (NP 3, faible recommandation).

- On a signalé une efficacité prometteuse avec le pembrolizumab par voie intraveineuse, l'oportuzumab monatox par voie intravésicale, le nadofaragène firadénovec et l'association du BCG et du N-803. Ces traitements doivent être vus comme des options potentielles chez les patients atteints d'un CIS ne répondant pas au BCG et à qui une CR ne convient pas ou qui refusent cette intervention (NP 2, faible recommandation).
- D'autres options, comme un traitement séquentiel par voie intravésicale par gemcitabine et docetaxel (traitements d'induction et d'entretien), peuvent être envisagées chez les patients atteints d'un cancer ne répondant pas au BCG et qui ne peuvent pas subir de CR ou qui refusent cette intervention (NP 3, faible recommandation). D'autres possibilités comprennent un traitement intravésical d'association (p. ex. traitement séquentiel par gemcitabine/mitomycine C, BCG + interféron si possible) ou une monothérapie intravésicale (mitomycine C, épirubicine, docetaxel, gemcitabine) (NP 3, faible recommandation).

- On peut envisager d'inscrire à des essais cliniques des patients qui ne répondent pas au BCG et à qui une CR ne convient pas ou qui refusent cette intervention.

6.2.5.1. Cystectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne

La CR est la norme de soins pour les patients atteints de CVSEM ne répondant pas au BCG, et des études ont montré que les patients présentant une maladie récidivante bénéficient d'une chirurgie radicale précoce (NP 3, forte recommandation). Une étude de Herr *et al.* a évalué un sous-ensemble de 90 patients qui ont subi une cystectomie après l'échec du traitement par BCG²⁹⁹. Après un suivi de 96 mois, les taux de survie des patients ayant subi une CR dans les deux ans suivant le traitement initial par le BCG était de 92 % contre 56 % pour les patients ayant subi l'intervention après un traitement initial de deux ans par BCG. Une analyse multivariée a également confirmé que la CR précoce était un facteur prédictif indépendant de la survie (NP 3)²⁹⁹. Les patients à qui la CR ne convient pas et ceux qui refusent cette intervention doivent être informés des risques plus élevés de récurrence et de progression associés aux options de préservation de la vessie. Lorsque cela est possible, l'inscription à un essai clinique doit également être envisagée (NP 3, faible recommandation).

Bien qu'on recommande la CR chez les patients présentant une tumeur de stade T1 de haut grade ne répondant pas au BCG (NP 3, forte recommandation), ceux présentant un CIS ou une tumeur de stade Ta de haut grade ne répondant pas au BCG peuvent se voir proposer une tentative de traitement de deuxième intention pour épargner la vessie avant la CR, car des études rétrospectives et des essais récents à un seul groupe portent à croire que ces patients peuvent être pris en charge de manière conservatrice jusqu'à un an après la RTUTV initiale sans impact sur la mortalité spécifique au cancer (NP 3, faible recommandation)³⁰⁰⁻³⁰².

6.2.5.2. Traitements adjuvants avec un seul agent – chimiothérapie

a) Valrubicine

Steinberg *et al.* ont recruté 90 patients présentant un CIS récurrent après plusieurs traitements intravésicaux (dont au moins un traitement par BCG), pour recevoir 800 mg de valrubicine intravésicale par semaine pendant six semaines³⁰³. Le suivi médian était de 30 mois et une réponse complète à trois et six mois a été observée chez 19 patients (21 %). Les patients affichant une réponse complète avaient un temps médian avant récurrence de 18 mois, et des récurrences ont été enregistrées chez 88 % des patients à la fin du suivi de cette étude³⁰³. Des réponses initiales similaires ont été observées avec la valrubicine dans une autre étude portant sur des patients atteints de CIS n'ayant pas répondu au BCG, mais le taux de survie sans maladie à long terme était de 10 %

et 4 % à 12 et 24 mois, respectivement³⁰⁴. Bien que la valrubicine soit le seul agent approuvé aux États-Unis (jusqu'à récemment) pour les patients atteints de CIS réfractaire au BCG, elle a rarement été utilisée dans la pratique clinique.

b) Autres

Laudano *et al.* ont publié les résultats à long terme d'un essai de phase I avec docetaxel en traitement d'induction chez 18 patients atteints de CVSEM récidivant, sans qu'aucun effet toxique ne soit signalé³⁰⁵. Plus récemment, une étude menée par Barlow *et al.* a inclus 54 patients atteints de CVSEM réfractaires au BCG qui ont reçu du docetaxel par voie intravésicale comme traitement d'induction (dose hebdomadaire pendant six semaines) suivi d'un traitement d'entretien (dose mensuelle pendant un maximum de neuf mois) si une réponse complète initiale avait été obtenue. Après un suivi médian de 39 mois, une réponse complète a été rapportée chez 59 % des patients. Les taux de SSR à un et trois ans étaient respectivement de 40 % et 25 %³⁰⁶. De même, la gemcitabine intravésicale a été étudiée dans le cadre d'un essai de phase I portant sur 18 patients atteints d'une maladie réfractaire au BCG et a également montré un profil de toxicité favorable³⁰⁷. L'étude SWOG S0353 était un essai multicentrique de phase II évaluant la gemcitabine intravésicale dans le traitement du CVSEM récidivant (dont 89 % étaient à risque élevé) après au moins deux traitements par BCG. Cinquante-huit patients ont été recrutés et ont reçu un traitement d'induction (2000 mg de gemcitabine en instillations toutes les six semaines), suivi d'un traitement d'entretien mensuel jusqu'à 12 mois. Une réponse complète a été observée chez 47 % des patients lors de la première évaluation à trois mois. Les taux de SSR à un et deux ans étaient respectivement de 28 % et 21 % (NP 2)³⁰⁸.

Étant donné que d'autres agents en monothérapie n'ont également montré qu'une efficacité modeste pour les tumeurs ne répondant pas au BCG^{309,310}, des associations de médicaments ont été évaluées pour augmenter les taux de réponse (voir plus bas).

6.2.5.3. Traitement assisté par un dispositif

Le traitement assisté par un dispositif a également été testé en présence d'un cancer ne répondant pas au BCG. Racioppi *et al.* ont récemment publié les résultats d'une étude de phase II, à un seul groupe, sur 26 patients utilisant la MMC-EMDA (traitement d'induction et d'entretien) pour le CVSEM à risque élevé qui n'a pas répondu au BCG³¹¹. Le suivi médian était de 36 mois et le taux d'absence de maladie de haut grade était de 61,5 %³¹¹. Dans cette étude, un total de 10 patients ont subi une CR; parmi eux, six (23,1 %) avaient un CVSEM récidivant et quatre (15,4 %) affichaient une progression de la maladie (trois cas de stade pT2 et un de stade pT4a)³¹¹. De plus, une étude rétrospective de Juvet *et al.* a évalué 26 patients signalant un échec du traitement par BCG

(tous, sauf quatre, ont été classés comme ne répondant pas au BCG) et qui ont été traités par BCG et MMC-EMDA en traitement séquentiel³¹². Les taux de réponse complète à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 62 %, 44 % et 30 %, tandis que la SSP à deux ans était de 48 %. Il est important de noter que 15 % des patients sont décédés d'un cancer de la vessie après deux ans de suivi, ce qui souligne les risques d'un traitement conservateur dans cette population de patients³¹². À noter également que les cathéters d'EMDA ne sont plus offerts au Canada.

Un ECRA de phase III mené par Tan *et al.* (essai HYMN) a évalué une CHT induite par radiofréquence chez des patients présentant des récurrences de CVSEM à risque intermédiaire ou élevé et n'ayant pas répondu au traitement initial par BCG³¹³. On a mis fin prématurément à cet essai en raison de taux de récurrence du CIS plus élevés que prévu chez les patients traités par la CHT et, dans l'ensemble, il n'y a pas eu de bienfait en termes de taux de survie sans maladie à 24 mois entre les deux groupes : 35 % contre 41 % pour la CHT par rapport au groupe témoin (RRI : 1,33; IC à 95 % : 0,84-2,10; $p = 0,23$)³¹³. Par conséquent, jusqu'à ce que d'autres études évaluent le rôle de la CHT dans les tumeurs ne répondant pas au BCG, cette option ne doit être proposée aux patients que dans le cadre d'un essai clinique.

6.2.5.4. Traitements intravésicaux d'association

Pour les patients ne répondant pas au BCG et soumis à une chimiothérapie intravésicale, il faut privilégier l'association séquentielle de médicaments par rapport aux schémas à agent unique (NP 3, faible recommandation)^{314,315}.

a) Traitement séquentiel par gemcitabine + docetaxel

En raison des pénuries mondiales de MMC à la fin des années 90, on a étudié l'instillation séquentielle de gemcitabine suivie de docetaxel après une RTUTV. Steinberg *et al.* ont rapporté la première utilisation expérimentale de cette association chez 45 patients, principalement atteints d'une maladie réfractaire au BCG ou récidivante³¹⁵. Le traitement a été généralement bien toléré et les effets secondaires ont été légers, bien que cinq patients n'aient pas pu suivre le cycle complet d'induction avec six instillations hebdomadaires. Une réponse a été obtenue chez 66 % des patients lors de la première évaluation, tandis que les taux de SSR à un an et à deux ans étaient respectivement de 54 % et 34 % (NP 3)³¹⁵. Une autre étude portant sur 33 patients a obtenu des résultats similaires avec le traitement séquentiel gemcitabine-docetaxel; la SSR à un et deux ans était de 56 % et 42 %, respectivement³¹⁶.

Plus récemment, une étude multicentrique et rétrospective a porté sur 275 patients, dont 38 % présentaient une maladie ne répondant pas au BCG³¹⁷. Le traitement d'induction consistait en une instillation hebdomadaire de gemcitabine (1000 mg dans 50 mL de solution saline normale pendant

60-90 minutes), suivie de docetaxel (37,5 mg dans 50 mL de solution saline normale pendant 60-120 minutes) pendant six semaines. La majorité (78 %) des patients présentant une réponse complète à trois mois ont reçu un traitement d'entretien mensuel pendant 12 à 24 mois. Avec un suivi médian de 22,9 mois, la SSR était de 77 %, 60 % et 46 % à six, 12 et 24 mois, respectivement. La SSR des patients avec tumeurs de haut grade ne répondant pas au BCG était de 50 % à 24 mois. Dans l'analyse multivariée, la seule variable associée à une augmentation de la SSR était l'utilisation du schéma d'entretien gemcitabine-docetaxel. Dans l'ensemble, l'association gemcitabine-docetaxel a été bien tolérée et était considérée comme efficace par les auteurs en tant que traitement de sauvetage chez les patients atteints de CVSEM précédemment traités par BCG (*NP 3, faible recommandation*)³¹⁷.

b) Traitement séquentiel par gemcitabine + MMC

L'association séquentielle de gemcitabine et de MMC par voie intravésicale a fait l'objet d'études prospectives, mais celles-ci étaient limitées par le faible nombre de patients et le fait qu'il s'agissait d'études à un seul groupe. Dans un essai de phase I incluant 10 patients réfractaires/intolérants au BCG, les effets toxiques étaient acceptables et six patients n'ont pas eu de récurrence après un suivi médian de 14 mois³¹⁸. Par la suite, Lightfoot *et al.* ont passé en revue 45 patients ayant reçu un traitement d'induction par gemcitabine (1000 mg dans 50 mL d'eau stérile instillée pendant 90 minutes) pendant six semaines, suivie de MMC (40 mg dans 20 mL d'eau stérile instillée pendant 90 minutes) pendant six semaines, puis d'un entretien mensuel pendant un maximum de 12 mois. Le traitement a été globalement bien toléré; une réponse complète a été obtenue chez 68 % des patients et la SSR à un et deux ans était de 48 % et 38 %, respectivement³¹⁴. Une série récente portant sur 27 patients a montré des résultats similaires, 37 % (10) des patients ne présentant aucun signe de la maladie après un suivi médian de 22 mois³¹⁹.

c) BCG + interféron alpha

Joudi *et al.* ont étudié l'association de BCG et de l'interféron alpha dans un essai de phase II. Au total, 536 patients n'avaient jamais reçu de BCG, tandis que 467 faisaient partie du groupe des patients signalant un échec d'un traitement par BCG (39 % d'entre eux avaient déjà reçu au moins deux traitements par le BCG). Les taux de SSR au suivi médian de 24 mois étaient de 45 % et 59 % pour le sous-groupe d'échec du traitement par BCG et le sous-groupe de patients jamais traités par BCG, respectivement³²⁰. Une analyse plus approfondie de cette étude a laissé entendre que l'association BCG + interféron alpha pourrait être un choix raisonnable, en particulier pour les patients dont le cancer récidive plus d'un an après le traitement initial par le BCG,

mais semble ne pas être efficace chez les patients réfractaires au BCG³²¹. Par conséquent, l'association BCG + interféron alpha n'est pas recommandée pour les patients réfractaires au BCG qui présentent un risque plus élevé de récurrence, alors qu'elle pourrait être envisagée chez les patients présentant une récurrence après traitement par BCG si cette association est disponible (*NP 3, faible recommandation*). Il convient de noter que l'interféron alpha ne sera plus disponible d'ici la fin de 2021, car Merck a annoncé qu'il cesserait bientôt de le produire.

6.2.5.5. Nouveaux agents

a) Pembrolizumab

Le pembrolizumab (Keytruda®) est un inhibiteur de point de contrôle ciblant le PD-1 et approuvé pour les patients atteints de cancer de la vessie métastatique en deuxième intention ou en première intention lorsque le cisplatine ne convient pas au patient³²². Il a aussi été récemment approuvé pour le traitement du CIS ne répondant pas au BCG en 2020 aux États-Unis (par la FDA) et au Canada par Santé Canada, sur la base des résultats de l'étude Keynote-057³⁰¹. Dans cette étude à un seul groupe, 200 mg de pembrolizumab ont été administrés par voie intraveineuse toutes les trois semaines pendant 24 mois ou jusqu'à récurrence, progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques limitant la dose. Sur les 96 patients atteints de CIS ne répondant pas au BCG, une réponse complète a été obtenue chez 39 patients (40,6 %; IC à 95 % : 30,7-51,1 %) à trois mois et la durée médiane de la réponse était de 16,2 mois. Le suivi médian était de 36,4 mois. Sur les 39 patients ayant répondu au traitement, 18 (46,2 %) n'ont pas eu de récurrence à 12 mois et n'ont pas présenté d'évolution de la maladie, ce qui correspond à un taux de réponse complète à 12 mois de 19 % dans la cohorte atteinte d'un CIS (*NP 2*)³⁰¹. Le traitement a été bien toléré, et des effets indésirables ont été signalés chez 67 patients (65,7 %), dont 13 (12,7 %) de grade 3 ou 4³⁰¹.

b) Nadofaragène firadénovec

Le rAd-InfA/Syn3 est un vecteur adénoviral recombinant en phase de non-réplication et contenant le gène de l'interféron alpha-2b humain, également connu sous le nom de nadofaragène firadénovec (Adstiladrin®). Administré par voie intravésicale, le virus est transféré dans les cellules de la vessie et le gène *IFN-alpha2b* est incorporé dans l'ADN. La protéine IFN-alpha2b, dotée d'une activité antitumorale, est alors produite. La première étude de phase II, multicentrique et ouverte, incluant 43 patients atteints d'une maladie de haut grade réfractaire au BCG ou récidivante, a montré un taux de SSR de 35 % à 12 mois³²³. Récemment, une étude de phase III publiée par Boorjian *et al.* a porté sur 151 patients atteints d'une maladie ne répondant pas au BCG³⁰². Après une instillation initiale de nadofaragène

firadénovec, les patients sans récurrence de haut grade ont reçu des doses supplémentaires tous les trois mois jusqu'à un maximum de quatre ans. Sur 103 patients atteints de CIS (avec ou sans tumeur de stade Ta/T1 de haut grade), une réponse complète à trois et 12 mois a été rapportée chez 53,4 % et 24,3 % des patients, respectivement. Parmi les patients ayant répondu au traitement, 45,5 % présentaient une réponse durable après 12 mois. Dans le cas des tumeurs papillaires de stade Ta/T1 et de haut grade sans CIS, le taux de réponse complète à 12 mois était de 43,8 %. Le nadofaragène firadénovec a été bien toléré, avec seulement 4 % des patients présentant des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au médicament³⁰².

c) *Oportuzumab monatox*

L'oportuzumab monatox (Vicineum®) est un anticorps spécifique de la molécule d'adhésion des cellules épithéliales (EpCAM) fusionné à une toxine de *Pseudomonas* et qui se lie spécifiquement aux cellules du cancer de la vessie. Un essai de phase III à un seul groupe (essai VISTA) a été mené chez des patients atteints de CVSEM ne répondant pas au BCG³²⁴. Le traitement intravésical a été administré selon un schéma d'induction (deux fois par semaine pendant six semaines puis une fois par semaine pendant six semaines) suivi d'un schéma d'entretien (une fois par semaine pendant un maximum de deux ans). Les taux de réponse complète pour les patients atteints de CIS étaient de 40 % et 17 % à 3 et 12 mois, respectivement. Dans le cas des tumeurs papillaires de stade Ta/T1 et de haut grade sans CIS, le taux de survie sans maladie à 12 mois était de 50 %. Des effets indésirables graves ont été observés chez trois patients, mais dans l'ensemble, le médicament a été bien toléré³²⁴.

d) *BCG plus N-803*

Le N-803 est une protéine de fusion cytokine anticorps superagoniste de l'IL-15 qui peut être co-administrée par voie intravésicale avec le BCG pour amener l'activation et la prolifération des cellules tueuses naturelles (NK) endogènes et des cellules T CD8+ sans provoquer de réponse des lymphocytes T régulateurs³²⁵. L'analyse intermédiaire de l'essai pivot de phase II/III QUILT 3032 à un seul groupe a récemment été présentée lors du Symposium 2021 de l'ASCO sur les cancers génito-urinaires. Dans cet essai, 80 patients atteints de CIS ± CVSEM de stade Ta/T1 ne répondant pas au BCG ont reçu 50 mg de BCG plus 400 µg de N-803 par voie intravésicale, en traitements d'induction et d'entretien. Un nouveau traitement d'induction était autorisé en cas de maladie persistante. Après un suivi médian de 10,7 mois, 71 % des patients ont obtenu une réponse complète, avec une probabilité de 56 % que la durée de la réponse complète soit supérieure à 12 mois, et une probabilité de 87,5 % de ne pas avoir à subir de CR. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient la

dysurie, l'hématurie et la pollakiurie (principalement de grade 1-2). La publication finale par les pairs et l'examen réglementaire étaient toujours en attente au moment de la rédaction du présent guide de pratique.

6.2.5.6. Perspectives pour les maladies ne répondant pas au BCG

D'autres nouveaux agents sont en cours de développement et d'essai chez des patients n'ayant pas répondu au BCG. Les essais en cours comprennent les inhibiteurs de FGFR 3, la thérapie génique, la thérapie génique virale, les inhibiteurs de l'IDO1, les antagonistes de l'interleukine et les vaccins³²⁶. Un résumé de la prise en charge du CVSEM est présenté (figure 1). Les patients atteints de CVSEM de haut grade récidivant après un traitement par le BCG, mais qui ne remplissent pas les critères de la FDA-AUA relatifs à la maladie ne répondant pas au BCG, ont récemment été appelés « patients ayant déjà reçu le BCG » ou « patients exposés au BCG ». Le BCG en association avec l'immunothérapie est en cours d'évaluation chez ces patients présentant une maladie de haut grade persistante ou récidivante ou un CIS après un seul traitement d'induction par le BCG sans traitement d'entretien³²⁷.

a) *Radiothérapie*

Les données probantes sur l'utilisation de la radiothérapie pour traiter un CVSEM sont rares. Weiss *et al.* ont publié leur série rétrospective sur 141 patients atteints de CVSEM primaire ou récidivant à risque élevé qui ont subi une radiothérapie (dose médiane de 55,8 Gy) et une chimiothérapie simultanée à base de sels de platine (soit le cisplatine, soit le carboplatine)³²⁸. Une réponse complète a été obtenue chez 88 % des patients. Le suivi médian était de 62 mois, et les taux d'échec, définis comme toute récurrence ou progression de la maladie, à cinq et dix ans étaient respectivement de 49 % et 64 % (NP 3). Parmi les survivants, 80 % ont pu conserver leur vessie, les effets toxiques étaient acceptables et on n'a signalé aucun décès lié au traitement³²⁸. Actuellement, le recrutement pour l'étude RTOG-0926 (NCT00981656) a pris fin et on attend les résultats sur le rôle du traitement trimodal chez les patients atteints d'une tumeur papillaire de stade Ta/T1 de haut grade récidivante qui n'ont pas répondu au BCG. Notamment, les données extrapolées à partir des études sur la chimioradiation pour le CVEM portent à croire que les patients ayant un CIS concomitant ont de moins bons résultats³²⁹. Par conséquent, la chimioradiothérapie pour le CVSEM ne devrait pas être recommandée pour les patients présentant un CIS qui ne répond pas au BCG.

6.2.6. Ajustements thérapeutiques en cas de pénurie de BCG seulement

– **Une chimiothérapie intravésicale est recommandée comme option de première intention chez les patients atteints de CVSEM à risque intermédiaire pendant une pénurie de BCG. Si un traitement par BCG est prévu**

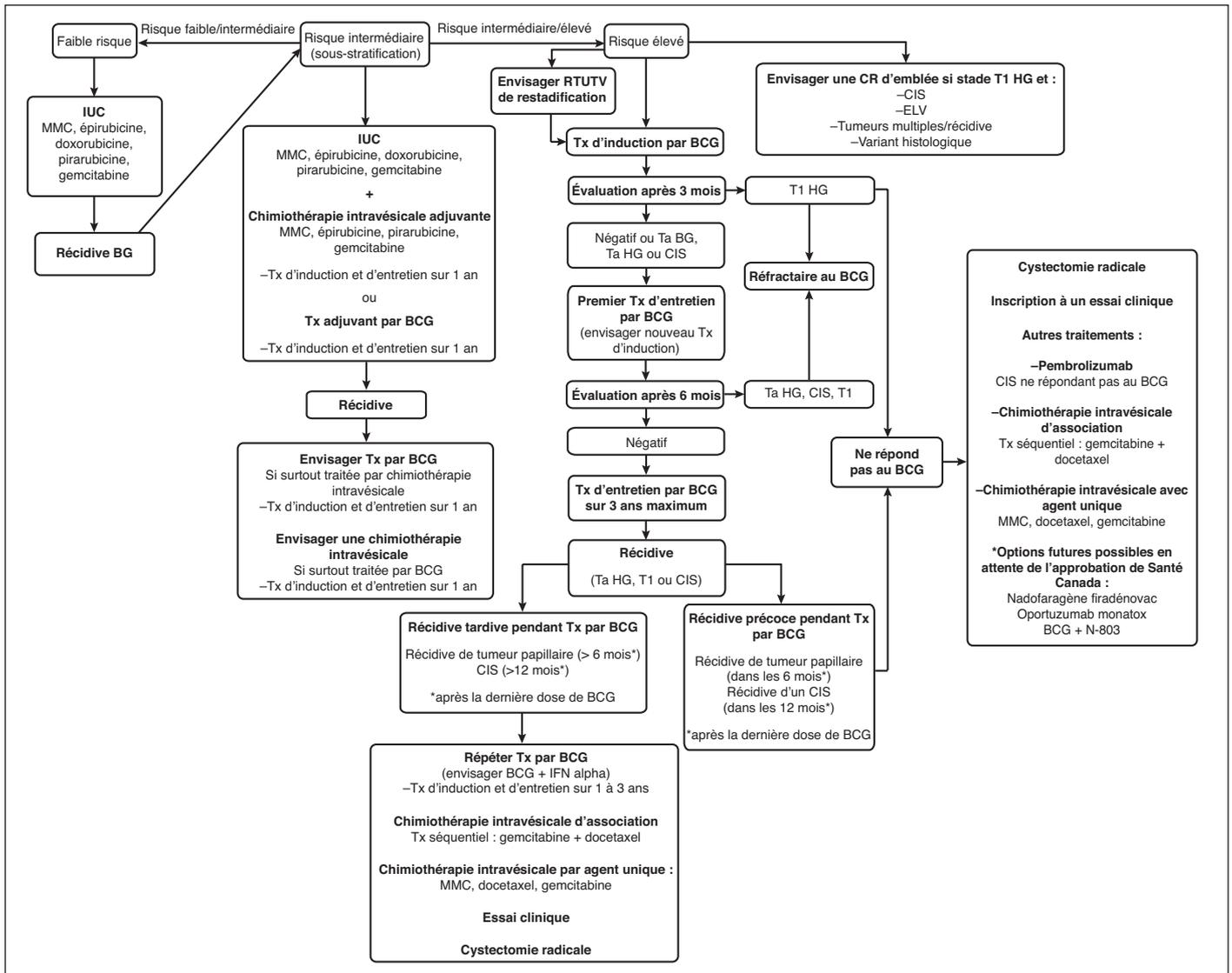


Fig. 1. Diagramme de la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie sans envahissement musculaire. *Version modifiée de Chehroudi *et al.*³³⁰ BCG : bacille de Calmette et Guérin; BG : bas grade; CIS : carcinome *in situ*; CR : cystectomie radicale; ELV : envahissement lymphovasculaire; GEM : gemcitabine; HG : haut grade; Ind : induction; IUC : instillation unique de chimiothérapie; MMC : mitomycine C; RTUTV : résection transurétrale de la tumeur de la vessie; Tx : traitement.

- **en deuxième intention dans cette population, on peut administrer le traitement d'induction avec une dose réduite (correspondant à la moitié ou au tiers de la dose) et omettre le traitement d'entretien (NP 3, faible recommandation).**
- **Chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé, on recommande le plein traitement par BCG (traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien sur trois ans) (NP 1, recommandation forte). Ce n'est qu'en cas de pénurie de BCG, lorsqu'il n'est pas possible d'administrer la dose complète en raison d'un approvisionnement limité, qu'une réduction de la dose à la moitié ou au tiers peut être envisagée, tandis que le traitement d'entretien peut être réduit à un an (NP 3, faible recommandation).**
- **Si le BCG n'est pas disponible, une chimiothérapie à un seul agent (p. ex. mitomycine C, gemcitabine) ou une association séquentielle de chimiothérapie intravésicale (p. ex. gemcitabine/docetaxel) est recommandée avec un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien mensuel pendant un an au maximum (NP 3, faible recommandation).**

Entre 2013 et 2016, la production mondiale de BCG a diminué de façon spectaculaire. Une étude menée en France semblait indiquer que les taux de récurrence ont augmenté pendant cette période par rapport aux années précédentes (46,9 % contre 16,2 %, respectivement, $p < 0,001$) (NP 3)³³¹. Les coûts augmentent également pendant une pénurie de BCG, car les traitements de rechange sont actuellement plus

chers que le BCG^{331,332}. Par conséquent, cette pénurie mondiale crée des difficultés. La pénurie concerne différentes souches de BCG et est principalement due à la lenteur du processus de production, à des problèmes de fabrication et à un approvisionnement limité, ce qui a un impact négatif sur le traitement idéal du CVSEM. Les urologues doivent savoir que des solutions de rechange à ce scénario sont continuellement étudiées et discutées par la communauté scientifique.

En juin 2019, le conseil consultatif médical de Cancer de la vessie Canada, en collaboration avec le Comité des guides de pratique de l'Association des urologues du Canada, a publié un document en réponse à l'approvisionnement limité et continu de la souche TICE du BCG au Canada (<https://bladdercancer canada.org/wp-content/uploads/2019/06/Approach-to-Address-BCG-Shortage-updated-June-2019.pdf>; en anglais seulement).

Les stratégies pour surmonter une pénurie de BCG sont présentées ici et stratifiées en deux scénarios : approvisionnement restreint de BCG et non-disponibilité du BCG.

6.2.6.1. Approvisionnement restreint du BCG

Bien que des schémas optimisés à base de BCG aient été étudiés dans le but de maintenir une production durable et d'assurer la disponibilité de l'agent pour un plus grand nombre de patients, dans l'essai NIMBUS récemment publié, un schéma réduit de BCG s'est révélé inférieur au schéma standard chez les patients atteints de CVSEM à risque élevé²⁷⁸. De plus, l'étude de l'OERTC menée par Oddens *et al.* a montré que, bien que pour le cancer à risque intermédiaire le traitement d'entretien par BCG sur un an ne soit pas inférieur à celui sur trois ans, les cas à risque élevé ont bénéficié du schéma complet de trois ans²⁷⁶. Cependant, aucune différence dans les taux de progression de la maladie n'a été notée entre les deux groupes de traitement. Par conséquent, pendant une période où l'approvisionnement en BCG est restreint, les patients à risque élevé peuvent recevoir une dose d'induction de BCG réduite de moitié ou des deux tiers, tandis que le traitement d'entretien peut également être réduit à un an au lieu de trois ans (*NP 3, faible recommandation*).

Pour les patients à risque intermédiaire, la chimiothérapie intravésicale en première intention serait le meilleur choix. De plus, si le BCG est utilisé en deuxième intention chez les patients à risque intermédiaire, une dose réduite peut être administrée pendant la pénurie de BCG, et le traitement d'entretien peut être omis (*NP 3, faible recommandation*).

6.2.6.2. Non-disponibilité du BCG

Pour les patients à risque élevé, lorsque le BCG n'est pas disponible, la chimiothérapie intravésicale par MMC est une solution de rechange, car son efficacité chez les patients atteints de cancer papillaire peut être similaire à celle du

BCG en ce qui concerne la progression de la maladie et la SSM, selon certaines études^{252,333}. D'autres traitements présentés dans le présent guide doivent également être envisagés, à savoir une instillation de MMC assistée par thérapie thermique ou par EMDA, ou une chimiothérapie à agent unique (gemcitabine, doxorubicine, pirarubicine, épirubicine)^{219,241,251,271,334}. Certaines options de traitement testées dans le cadre d'un échec du BCG, telles que le traitement séquentiel gemcitabine-docetaxel ou gemcitabine-MMC, pourraient également être explorées lors d'une pénurie de BCG dans le cas du CVSEM à risque élevé, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer leur efficacité dans le cadre d'un traitement de première intention chez les patients jamais traités par BCG (*NP 3, faible recommandation*)^{315,316,319}. Il est important de conseiller aux patients présentant une tumeur à risque élevé et des caractéristiques supplémentaires de risque élevé, telles que CIS, ELV, atteinte de l'urètre prostatique ou variant histologique (micropapillaire, plasmacytoïde ou sarcomatoïde), de subir une CR d'emblée (*NP 3, forte recommandation*), ou d'inscrire ces patients à des essais cliniques (*faible recommandation*).

7. Cystectomie en temps opportun

- **Il faut considérer une CR d'emblée chez les patients atteints d'un CVSEM diffus avec tumeur volumineuse ne pouvant être réséquée par voie endoscopique** (*NP 3, forte recommandation*).
- **Il faut offrir une CR d'emblée aux patients atteints d'un cancer de stade T1 de haut grade comportant d'autres caractéristiques pathologiques indésirables, dont : variant histologique (p. ex. micropapillaire, plasmacytoïde, sarcomatoïde), envahissement important de la lamina propria ou envahissement de la musculuse ou au-delà de la musculuse (stade T1b/c), présence d'un ELV, CIS concomitant dans la vessie ou l'urètre prostatique, tumeurs multiples et volumineuses (≥ 3 cm), ou tumeur de stade T1 de haut grade persistante lors de la RTUTV de restadification** (*NP 3, forte recommandation*).

Une CR en temps opportun est un élément important à prendre en compte chez les patients atteints de CVSEM considérés comme présentant un risque élevé de progression de la maladie^{299,300}. Bien que les termes « CR d'emblée » et « CR précoce » aient été utilisés de manière indistincte dans la littérature, une CR d'emblée fait référence à l'opération proposée au moment du diagnostic de CVSEM, tandis que la CR précoce fait référence aux patients présentant une maladie persistante ou récurrente après le traitement intravésical initial, mais qui n'ont pas encore reçu le diagnostic de CVEM³³⁵. Selon une étude

rétrospective de Hautmann *et al.*, la CR d'emblée est associée à une survie spécifique au cancer plus élevée à 10 ans que la CR précoce (79 % contre 65 %, respectivement) (NP 3)³³⁶. L'expression « cystectomie opportune » englobe les deux scénarios lorsque la tentative de thérapie épargnant la vessie est infructueuse chez les patients à risque élevé ou ne convient pas à ces patients³³⁵. Par conséquent, la définition de patients présentant un risque élevé de progression est essentielle non seulement pour affiner l'indication d'une CR en temps opportun, mais aussi pour éviter une surutilisation de la CR (surtraitement) dans cette population, car les complications périopératoires, la morbidité, la mortalité et la qualité de vie à long terme sont des préoccupations majeures avec la CR^{337,338}. Plusieurs facteurs de risque discutés dans le présent guide de pratique sont reconnus pour être associés à des taux plus élevés de récurrence et, fait encore plus important, de progression de la maladie (voir section 3). Pour les CVSEM de haut grade récidivants malgré un traitement adéquat par BCG, toute tentative supplémentaire de préservation de la vessie n'est pas idéale et une CR précoce doit être proposée chaque fois que cela est possible (*forte recommandation*). De plus, les patients présentant une maladie *de novo* à risque élevé et d'autres caractéristiques associées à un risque élevé discutées dans le présent guide doivent également se voir proposer une CR en temps opportun (NP 3, *forte recommandation*), en particulier ceux présentant un variant histologique (micropapillaire, plasmacytoïde et sarcomatoïde) ou les facteurs de risque suivants : tumeur de stade T1 à envahissement étendu ou profond, tumeurs multiples/volumineuses, CIS (vessie et/ou prostate), ELV, tumeur de stade T1 persistante lors de la RTUTV de restadification et récurrence de stade pT1 (NP 4)³³⁹. La décision doit être prise conjointement avec le patient, en pesant le risque de progression du cancer en l'absence d'une CR et le risque de surtraitement avec la CR.

Une récente étude pilote multicentrique de faisabilité menée par Catto *et al.* (étude BRAVO) a évalué la possibilité de recruter des patients présentant un CVSEM à risque élevé pour les soumettre soit à une CR d'emblée, soit à un traitement d'induction par BCG suivi d'un traitement d'entretien³⁴⁰. Sur 407 patients présélectionnés, 215 étaient admissibles et 50 ont finalement été randomisés au cours d'une période préétablie de 18 mois. Pour cette raison, le recrutement a été arrêté faute d'avoir pu réunir un minimum de 60 patients en 18 mois comme prévu initialement. Malgré l'âge avancé (66 % des patients avaient plus de 70 ans) et les antécédents de tabagisme (chez 75 % des patients), 80 % des patients sélectionnés ont été jugés aptes à subir une CR et considérés comme admissibles. La qualité de vie était comparable entre les groupes. Enfin, cette étude a montré que 25 % des patients du groupe traité par cystectomie portaient une tumeur de stade pT0 après évaluation

finale en pathologie de l'échantillon, ce qui pourrait porter à croire à un surtraitement. D'autre part, bien que le CVSEM soit considéré comme une maladie non mortelle par de nombreux urologues, jusqu'à 10 % des patients du groupe CR présentaient un CVEM dans l'échantillon final de cette étude, soulignant la nécessité d'une chirurgie radicale dans un petit sous-groupe de patients à risque élevé³⁴⁰.

8. Suivi

- **On recommande que la première cystoscopie de surveillance ait lieu trois mois après la RTUTV chez tous les patients** (NP 2, *forte recommandation*).
- **Il faut recourir à une stratégie de surveillance fondée sur le risque chez les patients ne présentant aucun signe évoquant une récurrence lors de la cystoscopie après 3 mois :**
 - o **Les patients à faible risque peuvent être suivis par cystoscopie après un an, puis tous les ans pendant cinq ans** (NP 3, *recommandation faible*). **Il n'est pas nécessaire d'ajouter une cytologie urinaire dans les examens de suivi des patients à faible risque** (NP 4, *faible recommandation*).
 - o **Il faut faire le suivi des patients à risque intermédiaire avec des cystoscopies et une cytologie urinaire tous les 3 à 6 mois lors des deux premières années, tous les 6 à 12 mois lors de la troisième année et une fois par année par la suite** (NP 3, *recommandation faible*).
 - o **Il faut suivre les patients à risque élevé avec des cystoscopies et une cytologie urinaire tous les 3 à 4 mois pendant les deux premières années, tous les six mois pendant les années 3 et 4 et chaque année par la suite** (NP 3, *faible recommandation*).
- **On recommande une imagerie des voies urinaires supérieures avec des biopsies aléatoires de la vessie ou de l'urètre prostatique (ou le recours à la cystoscopie en lumière bleue (CLB) avec biopsies dirigées) si la cytologie urinaire donne un résultat positif et que la vessie est d'apparence normale à la cystoscopie en lumière blanche (CS) pendant la surveillance** (NP 3, *faible recommandation*).
- **On recommande une imagerie des voies urinaires supérieures pendant la première année et tous les deux ans par la suite chez les patients à risque élevé** (NP 3, *faible recommandation*).
- **On peut envisager une fulguration sous anesthésie locale pour retirer les petites tumeurs papillaires (< 5 mm) chez les patients ayant des antécédents de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin ou un CVSEM de stade Ta de bas grade lorsque la cytologie urinaire donne un résultat négatif** (NP 3, *faible recommandation*).

Il n'existe actuellement aucune donnée probante de niveau élevé sur les protocoles de surveillance spécifiques aux différents stades du CVSEM. En raison des taux élevés de récurrence chez les patients à faible risque et de progression de la maladie chez les patients à haut risque, il faut faire preuve de diligence dans la surveillance du CVSEM, et le suivi idéal consiste à adapter les stratégies en fonction du risque individuel (NP 3)^{83,122}. Selon les recommandations générales, tous les patients nouvellement diagnostiqués et traités par une RTUTV initiale devraient subir une première évaluation à trois mois avec une cytologie des urines recueillies par miction (cytologie non requise chez les patients présentant un CVSEM à faible risque) et une cystoscopie. Les résultats cystoscopiques et pathologiques de la première évaluation trois mois après la RTUTV sont corrélés aux issues oncologiques (récurrence et progression), en particulier chez les patients à risque élevé^{83,84,298}. De plus, la cytologie urinaire est un outil utile lors de la surveillance des patients à risque élevé, affichant une sensibilité pouvant atteindre 70 à 90 %⁷⁷⁻⁸⁰. Dans le cas des tumeurs de stade pTa, la cytologie urinaire affiche une sensibilité de 47 %, tandis que pour les grades 1 et 2, des taux de 27 % et 54 % ont été rapportés, respectivement (NP 3)³⁴¹. Il est important que le programme de suivi soit repris si une maladie récidivante est repérée pendant la surveillance. Les études portant sur le suivi à long terme ont montré une diminution significative des taux de récurrence après cinq ans, en particulier pour les tumeurs de stade Ta de bas grade³⁴². Mariappan *et al.* ont rapporté des taux de récurrence significativement plus faibles après cinq ans (14,1 %) par rapport aux cinq premières années de surveillance (29,1 %; $p = 0,009$) chez 115 patients atteints de tumeurs de stade Ta de bas grade suivis pendant une période moyenne de 19,4 ans³⁴³. Par conséquent, la surveillance peut être arrêtée au bout de cinq ans pour les patients présentant un CVSEM à faible risque, s'il n'y a pas de signe de récurrence, tandis qu'une surveillance à long terme est recommandée pour les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé (NP 3, *faible recommandation*). Une TUPFPM est associée à des taux de récurrence comparables à ceux des tumeurs de stade Ta de bas grade et les cas de progression de la maladie sont rares. Par conséquent, ces patients doivent être suivis de la même manière que les patients porteurs de tumeurs de bas grade (NP 3, *faible recommandation*)⁸⁶.

Une étude de Millan-Rodriguez *et al.* a évalué l'incidence du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures après le diagnostic du cancer de la vessie chez 1 529 patients. Dans l'ensemble, l'incidence était de 2,6 %, mais elle variait selon la stratification du risque, de 1,6 % (risque faible) à 4,1 % (risque élevé)³⁴⁴. L'imagerie des voies supérieures est recommandée en cas d'hématurie macroscopique ou de cytologie urinaire positive avec une vessie d'apparence normale à la cystoscopie (NP 3, *faible recommandation*). En outre, des études de population ont laissé entendre que les patients

présentant des tumeurs de stade T1, multifocales et/ou de haut grade ont un risque 2,5 fois plus élevé de récurrence dans les voies supérieures (NP 3)³⁴⁵. De plus, la présence de CIS/tumeurs de stade T1 envahissant la partie intramurale des orifices urétraux confère un risque plus élevé de carcinome urothélial des voies urinaires supérieures (RRI : 6,85; $p = 0,005$ et RRI : 7,25; $p = 0,001$, respectivement)³⁴⁶. Par conséquent, les patients atteints de CVSEM à risque élevé devraient subir une tomodensitométrie et une urographie intraveineuse tous les 1 à 2 ans (NP 3, *faible recommandation*), tandis qu'il n'existe pas de données probantes de haut niveau concernant la durée de la surveillance des voies supérieures.

8.1. Fulguration sous anesthésie locale

La fulguration sous anesthésie locale est une solution de rechange appropriée à la RTUTV pour les patients ayant déjà eu des tumeurs de stade Ta de bas grade et présentant une petite tumeur papillaire récidivante (< 5 mm) décelée par cystoscopie de surveillance. Cette intervention est associée à des taux de récurrence similaires à ceux de la RTUTV, mais avec des taux de complications plus faibles et à un coût moindre³⁴⁷⁻³⁴⁹. Elle peut être envisagée pour la surveillance de patients auparavant considérés à faible risque et de certains patients à risque intermédiaire (NP 3, *faible recommandation*)^{350,351}.

Plus récemment, une surveillance active a été proposée pour les tumeurs papillaires asymptomatiques, peu nombreuses (≤ 3) et de petite taille (≤ 10 mm), avec un résultat

Tableau 8. Calendrier de suivi des CVSEM, stratifié en fonction du risque

Stratification du risque	Calendrier de suivi
CVSEM à faible risque	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation par cystoscopie après 3 mois. Cystoscopie après 1 an, puis tous les ans jusqu'à 5 ans. Envisager une fulguration sous anesthésie locale pour les tumeurs de stade Ta de bas grade, de petite taille (< 5 mm), lorsque les résultats de la cytologie sont négatifs.
CVSEM à risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation par cystoscopie et cytologie urinaire après 3 mois. Cystoscopie + cytologie urinaire tous les 3 à 6 mois sur 2 ans, tous les 6 à 12 mois jusqu'à la 4^e année et tous les ans par la suite.
Patients à risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation par cystoscopie et cytologie urinaire après 3 mois. Cystoscopie + cytologie urinaire tous les 3 à 4 mois sur 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année et tous les ans par la suite. Évaluation des voies supérieures dans les 12 mois, puis tous les 2 ans par la suite.

Version tirée de Kassouf *et al.* et modifiée³⁵¹. CVSEM : cancer de la vessie sans envahissement musculaire.

négatif à la cytologie urinaire et des antécédents connus de tumeurs de stade Ta de bas grade. Bien que cette approche ait été considérée comme potentiellement sûre dans les études initiales, d'autres études prospectives sont requises pour déterminer les candidats idéaux et définir les protocoles de surveillance dans ces cas³⁵².

Sur la base de la littérature actuelle, un programme de surveillance stratifié en fonction du risque est proposé (tableau 8).

Conflits d'intérêts : Le Dr Bhindi a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Bayer et Janssen, et a reçu des honoraires de conférencier de la part de Merck. Le Dr Kulkarni a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Ferring, Janssen, Merck, Roche et Theralase; il a reçu des subventions ou des honoraires d'AbbVie, Ferring, Sanofi et TerSera, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Merck, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen et Theralase. Le Dr Siemens a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Merck et Pfizer. Le Dr Aprikian a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas et Bayer, et il a reçu des subventions ou des honoraires d'AbbVie, Astellas, Bayer, Sanofi et TerSera. Le Dr Hanna a reçu des honoraires de la part d'Astellas et Bayer, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Merck. Le Dr Izawa a reçu des honoraires d'AbbVie. Le Dr McPherson a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie et de TerSera; il a reçu des subventions de voyage de la part de TerSera, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Bristol Myers Squibb et Pfizer. Le Dr Rendon a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen, Pfizer, Roche et Sanofi; il a été membre du Bureau des conférenciers d'AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Janssen, Pfizer, Roche et Sanofi; il a reçu des subventions ou des honoraires d'AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen et Sanofi; il détient des parts dans Myovant et il a participé à des essais cliniques appuyés par AbbVie, Astellas, Bayer, Bavarian Nordic, Ferring, Janssen, Myovant et Sanofi. Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Knight, Merck, Pfizer, Sanofi et TerSera; et il a participé à des essais cliniques appuyés par Ipsen, Janssen, Merck, Myovant et Pfizer. Le Dr So a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen, Ferring et TerSera, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring et Janssen. Le Dr Zlotta a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, Ferring, Janssen, Merck, Sanofi et Verity. Le Dr Black a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Asieris, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Biosyent, BMS, EMD Serono, Ferring, Fergene, H3 Biomedicine, Janssen, Merck, Protara Therapeutics, Roche, Sanofi et Urogen; il a été membre du Bureau des conférenciers d'AbbVie, Biosyent, Ferring, Janssen, Pfizer et TerSera; il a reçu une rémunération de la part de Bayer et Sanofi; il a reçu des subventions et des honoraires d'iProgen; il détient un brevet pour un produit commercialisé par Decipher Biosciences et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, BMS, Genentech, Janssen, MDx Health, Pacific Edge et Theralase. Le Dr Kassouf a été membre de conseils consultatifs pour EMD Serono et Pfizer; il a reçu des subventions ou des honoraires d'AbbVie, Astellas, BMS, Ferring, Janssen, Merck, Roche et Sesen Bio et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS, Janssen, Pfizer, Roche, Sesen Bio et Theralase.

Références

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Brenner DR, Weir HK, Demers AA *et al*. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192:E199. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191292>
3. Demers AA, Brenner DR, Smith L *et al*. At-a-glance — cancer trends in Canada, 1984–2015. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2019;39:310-4. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.39.11.04>
4. Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH *et al*. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *Eur Urol* 2017;71:437-46. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.008>

5. Amin M, Edge S, Greene F *et al*. AJCC Cancer Staging Manual, Springer. Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_2
6. Kulkarni GS, Black PC, Sridhar SS *et al*. Canadian Urological Association guideline: Muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2019;13:230-8. <https://doi.org/10.5489/auaj.5902>
7. Warren M, Kolinsky M, Caril CM *et al*. Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2019;13:318-27. <https://doi.org/10.5489/auaj.6015>
8. Avritscher EB, Cooksley CD, Grossman HB *et al*. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006;68:549-53. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.03.062>
9. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA *et al*. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-810. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30512-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30512-8)
10. Kassouf W, Troublis SL, Kulkarni GS *et al*. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9:E690-704. <https://doi.org/10.5489/auaj.3320>
11. Black P, Gontero P. Bladder Cancer. A joint SIU-ICUD international consultation.2017. À l'adresse : https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/society/pdf/siu-icud_bladder_cancerv2.pdf. pdf. Consulté le 26 avril 2021
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al*. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
13. Babjuk M, Burger M, Comperat EM *et al*. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma *in situ*) — 2019 update. *Eur Urol* 2019;76:639-57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
14. Chang SS, Boorjian SA, Chou R *et al*. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196:1021-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>
15. NICE. Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:755-65. <https://doi.org/10.1111/bju.14045>
16. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N *et al*. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:329-54. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0011>
17. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR *et al*. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-45. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142>
18. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G *et al*. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
19. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF *et al*. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: A comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70:458-66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>
20. Baris D, Karagas MR, Verrill C *et al*. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: Emergent patterns over time. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1553-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp361>
21. Hoover R, Cole P. Population trends in cigarette smoking and bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1971;94:409-18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121337>
22. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA *et al*. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014;65:742-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.010>
23. Grotenhuis AJ, Ebben CW, Aben KK *et al*. The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33:65.e9-17. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.002>
24. Sosnowski R, Przewozniak K. The role of the urologist in smoking cessation: Why is it important? *Sem Orig Invest* 2015;33:30-9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.07.011>
25. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T *et al*. Comparison of bladder carcinogens in the urine of E-cigarette users vs. non E-cigarette using controls. *Sci Rep* 2018;8:507. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19030-1>
26. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR *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* 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.02.004>
27. Chacko JA, Heiner JG, Siu W *et al*. Association between marijuana use and transitional cell carcinoma. *Urology* 2006;67:100-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.005>
28. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP *et al*. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: Results from the California Men's Health Study. *Urology* 2015;85:388-92. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.08.060>
29. Gandhi S, Vasisth G, Kapoor A. Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Can Urol Assoc J* 2017;11:E138-e42. <https://doi.org/10.5489/auaj.4371>
30. Rushon L, Bagga S, Bevan R *et al*. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010;102:1428-37. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605637>
31. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308. <https://doi.org/10.1093/jnci/66.6.1192>

32. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D *et al.* Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1282-90. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3209>
33. Clayson DB. Specific aromatic amines as occupational bladder carcinogens. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;15-9.
34. Droller MJ. Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines. *J Urol* 1998;160:618. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62973-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62973-2)
35. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM *et al.* Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *J Urol* 2008;179:1302-5; discussion 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.079>
36. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol* 2009;27:653-67. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.07.020>
37. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31:128-36. <https://doi.org/10.1053/j.seminonc.2003.12.024>
38. Scosyrev E, Noyes K, Feng C *et al.* Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the U.S. *Cancer* 2009;115:68-74. <https://doi.org/10.1002/cncr.23986>
39. Palou J, Sylvestre RJ, Faba OR *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-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:118-25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029>
40. Kluth LA, Rieken M, Xylinas E *et al.* Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 2014;66:913-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.040>
41. Soave A, Dahlem R, Hansen J *et al.* Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:368-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.003>
42. Radkiewicz C, Edgren G, Johansson ALV *et al.* Sex differences in urothelial bladder cancer survival. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:26-34.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.10.020>
43. Krimphove MJ, Szymaniak J, Marchese M *et al.* Sex-specific differences in the quality of treatment of muscle-invasive bladder cancer do not explain the overall survival discrepancy. *Eur Urol Focus* 2021;7:124-131 <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.001>
44. Uhlir A, Strauss A, Seif Amir Hosseini A *et al.* Gender-specific differences in recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:924-36. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.007>
45. Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: The impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2013;31:287-304. <https://doi.org/10.1080/10590501.2013.844755>
46. Kellen E, Hemelt M, Broberg K *et al.* Pooled analysis and meta-analysis of the glutathione S-transferase P1 Ile 105Val polymorphism and bladder cancer: A HuGE-GSEC review. *Am J Epidemiol* 2007;165:1221-30. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm003>
47. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;163:236-44. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi028>
48. Kofi M, Ingersoll MA, Gupta S *et al.* Sex differences in bladder cancer immunobiology and outcomes: A collaborative review with implications for treatment. *Eur Urol Oncol* 2020;3:622-30. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.08.013>
49. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R *et al.* Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:g851. <https://doi.org/10.1136/bmj.g851>
50. Abern MR, Dude AM, Tsvian M *et al.* The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:1628-34. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.006>
51. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC *et al.* Epidemiology of bladder cancer: A systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol* 2018;74:784-95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>
52. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt A):1-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4781347/>
53. Vlaovic P, Jewett MAS. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999;6:745-8.
54. Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Pioglitazone and cancer: angel or demon? *Curr Pharm Des* 2013;19:4913-29. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990294>
55. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP *et al.* Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7996>
56. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:177-89. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.10.001>
57. Figueroa JD, Koutros S, Colt JS *et al.* Modification of occupational exposures on bladder cancer risk by common genetic polymorphisms. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv223. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv223>
58. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
59. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M *et al.* Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:379-85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.047>
60. Mork M, Hubosky SG, Roupret M *et al.* Lynch syndrome: A primer for urologists and panel recommendations. *J Urol* 2015;194:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.02.081>
61. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:260-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2006.10.002>
62. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology* 2012;79:379-83. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2011.08.072>
63. Francia G, Bellini SA, Scarano F *et al.* Correlation of transabdominal sonographic and cystoscopic findings in the diagnosis of focal abnormalities of the urinary bladder wall: Aprospective study. *J Ultrasound Med* 2008;27:887-94. <https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.6.887>
64. Datta SN, Allen GM, Evans R *et al.* Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria — a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:203-5.
65. Martingano P, Stacul F, Cavallaro M *et al.* 64-slice CT urography: 30 months of clinical experience. *Radiol Med* 2010;115:920-35. <https://doi.org/10.1007/s11547-010-0567-3>
66. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J *et al.* Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859-61; discussion 61. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000169424.79702.6d>
67. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23:863-910. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.06.001>
68. Panebianco V, Narumi Y, Altun E *et al.* Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018;74:294-306. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.04.029>
69. Woo S, Panebianco V, Narumi Y *et al.* Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020;3:306-15. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.02.007>
70. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J *et al.* How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: A randomized prospective trial. *Qual Life Res* 2017;26:625-34. <https://doi.org/10.1007/s1136-016-1493-1>
71. Berajouj MB, Aditya I, Herrera-Caceres J *et al.* A prospective randomized controlled trial of irrigation "bag squeeze" to manage pain for patients undergoing flexible cystoscopy. *J Urol* 2020;204:1012-8. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001139>
72. Castleijn NF, Vriesema JL, Stomps SP *et al.* The effect of office based flexible and rigid cystoscopy on pain experience in female patients. *Investig Clin Urol* 2017;58:48-53. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.1.48>
73. Patel AR, Jones JS, Babineau D. Lidocaine 2% gel versus plain lubricating gel for pain reduction during flexible cystoscopy: A meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *J Urol* 2008;179:986-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.065>
74. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF *et al.* Meta-analysis: Does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009;104:506-9; discussion 9-10. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08417.x>
75. Amling CL. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer* 2001;25:IN1-278. <https://doi.org/10.1067/mcn.2001.117539>
76. Keller AK, Jensen JB. Voided urine versus bladder washing cytology for detection of urothelial carcinoma: Which is better? *Scand J Urol* 2017;51:290-2. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1310130>
77. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA *et al.* Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:388-94. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61899-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61899-8)
78. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000;27:25-37. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70231-7](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70231-7)
79. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E *et al.* Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284-9. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00006-4)
80. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J *et al.* Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2015;33:66.e25-31. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.008>
81. Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. *J Urol* 2001;165:600-11. <https://doi.org/10.1097/00005392-200102000-00081>
82. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992;19:429-33. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00411-0](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00411-0)

83. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W *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;49:466-77. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2005.12.031>
84. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J *et al.* Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67975-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67975-X)
85. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of non-invasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007;51:889-97; discussion 97-8. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2006.10.037>
86. Soukup V, Čapoun O, Cohen D *et al.* Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: A European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer guidelines panel systematic review. *Eur Urol* 2017;72:801-13. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2017.04.015>
87. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M *et al.* Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2005.07.062>
88. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA *et al.* High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90-107. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2005.06.135>
89. Matulay JT, Soloway M, Witjes JA *et al.* Risk-adapted management of low-grade bladder tumors: Recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCg). *BJU Int* 2020;125:497-505. <https://doi.org/10.1111/bju.14995>
90. Norming U, Tribukait B, Nyman CR *et al.* Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. *J Urol* 1992;148:1420-6; discussion 6-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36926-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36926-4)
91. Quhai F, D'Andrea D, Soria F *et al.* Primary Ta high grade bladder tumors: Determination of the risk of progression. *Urol Oncol* 2021. 39:132.e7-132.e11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.07.017>
92. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A *et al.* Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: A meta-analysis of 15 215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33:643-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6967>
93. Cao D, Vollmer RT, Luly J *et al.* Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 2010;76:593-9. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2010.01.032>
94. Otto W, Denzinger S, Fritsche H-M *et al.* The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107:404-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09515.x>
95. Amin MB, Smith SC, Reuter VE *et al.* Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease—European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 2015;28:612-30. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.158>
96. Subiela JD, Palou J, Esquinas C *et al.* Clinical usefulness of random biopsies in diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *Actas Urol Esp* 2018;42:285-98. <https://doi.org/10.1016/j.acur.2017.10.001>
97. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15:25-41. <https://doi.org/10.1038/nrc3817>
98. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992;19:499-508. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00409-2](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00409-2)
99. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE *et al.* Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006;68:538-42. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2006.03.033>
100. Hudson MLA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995;153:564-72. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67650-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67650-X)
101. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M *et al.* Urothelial carcinoma in situ (CIS): New insights. *Adv Anat Pathol* 2019;26:313-9. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000239>
102. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H *et al.* Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008;15:309-13. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02012.x>
103. Melicow MM, Hollowell JW. Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: Discussion of 30 cases. *J Urol* 1952;68:763-72. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)68279-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68279-X)
104. Miyake M, Gotoh D, Shimada K *et al.* Exploration of risk factors predicting outcomes for primary T1 high-grade bladder cancer and validation of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model: Long-term followup experience at a single institute. *Int J Urol* 2015;22:541-7. <https://doi.org/10.1111/iju.12749>
105. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N *et al.* Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: The value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 2013;44:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.04.020>
106. Mathieu R, Lucca I, Roupret M *et al.* The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol* 2016;13:471-9. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.126>
107. Cho KS, Seo HK, Joung JY *et al.* Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182:2625-30. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.083>
108. Kim HS, Kim M, Jeong CW *et al.* Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2014;32:1191-9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.05.008>
109. Mari A, Kimura S, Foerster B *et al.* A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int* 2019;123:11-21. <https://doi.org/10.1111/bju.14417>
110. Algaba F. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2006;16:367-71. <https://doi.org/10.1097/01.mou.0000240311.08701.55>
111. van Rhijn BW, Liu L, Vis AN *et al.* Prognostic value of molecular markers, sub-stage and European Organization for the Research and Treatment of Cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012;110:1169-76. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10996.x>
112. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhatib SS *et al.* A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-84. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2011.10.026>
113. Franssen van de Putte EE, Otto W, Hartmann A *et al.* Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:361.e7-13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.05.007>
114. Kardoust Parizi M, Enikeev D, Glybochko PV *et al.* Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: A systematic literature review and meta-analysis. *World J Urol* 2020;38:1437-49. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02936-y>
115. Orsola A, Cecchini L, Raventós CX *et al.* Risk factors for positive findings in patients with high-grade T1 bladder cancer treated with transurethral resection of bladder tumor (TUR) and bacille Calmette-Guérin therapy and the decision for a repeat TUR. *BJU Int* 2010;105:202-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08694.x>
116. Orsola A, Werner L, de Torres I *et al.* Re-examining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: A prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer* 2015;112:468-74. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.633>
117. Soukup V, Babjuk M, Dusková J *et al.* Does the expression of fascin-1 and tumor subclassification help to assess the risk of recurrence and progression in T1 urothelial urinary bladder carcinoma? *Urol Int* 2008;80:413-8. <https://doi.org/10.1159/000132700>
118. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB *et al.* Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989;142:284-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38731-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38731-1)
119. Loening S, Narayana A, Yoder L *et al.* Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology* 1980;16:137-41. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(80\)90066-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(80)90066-7)
120. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH *et al.* Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumors treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73:403-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1994.tb07604.x>
121. Shinka T, Matsumoto M, Ogura H *et al.* Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 bacillus Calmette-Guérin: A long-term followup. *Int J Urol* 1997;4:139-43. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.1997.tb00160.x>
122. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsano E *et al.* Predicting non-muscle-invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: The CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195-203. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>
123. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V *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;79:480-8. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.12.033>
124. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R *et al.* Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 1983;129:730-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52330-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52330-7)
125. Brousi M, Collette L, Kurth K *et al.* Variability in the recurrence rate at first followup cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-31. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00068-4)
126. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L *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-Guérin. *Eur Urol* 2016;69:60-9. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.06.045>
127. Lobo N, Shariat SF, Guo CC *et al.* What is the significance of variant histology in urothelial carcinoma? *Eur Urol Focus* 2020;6:653-663. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.003>

128. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE *et al.* Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: Impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2013;31:1650-5. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.009>
129. Abd El-Latif A, Watts KE, Elson P *et al.* The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy. *J Urol* 2013;189:1263-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.054>
130. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y *et al.* Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007;70:69-74. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.033>
131. Izard JP, Siemens DR, Mackillop WJ *et al.* Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. *Urol Oncol* 2015;33:425.e7-13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.06.011>
132. Mally AD, Tin AL, Lee JK *et al.* Clinical outcomes of patients with T1 nested variant of urothelial carcinoma compared to pure urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Genitourin Cancer* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.002>
133. Linder BJ, Frank I, Chevillie JC *et al.* Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: A matched cohort analysis. *J Urol* 2013;189:1670-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.006>
134. Seisen T, Comperat E, Leon P *et al.* Impact of histological variants on the outcomes of non-muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol* 2014;24:524-31. <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000086>
135. Porten SP, Willis D, Kamat AM. Variant histology: Role in management and prognosis of non-muscle-invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24:517-23. <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000089>
136. Mariappan P, Finney SM, Head E *et al.* Good-quality white-light transurethral resection of bladder tumors (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: Validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012;109:1666-73. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x>
137. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumors. *BJU Int* 2008;102:1242-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07966.x>
138. Anderson C, Weber R, Patel D *et al.* A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. *J Urol* 2016;196:1014-20. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.151>
139. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M *et al.* Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *BJU Int* 2019;123:646-50. <https://doi.org/10.1111/bju.14557>
140. Panagoda PI, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Avoiding the obturator jerk during TURBT. *Curr Urol* 2018;12:1-5. <https://doi.org/10.1159/000447223>
141. Koumpan Y, Jaeger M, Mizubuti GB *et al.* Spinal anesthesia is associated with lower recurrence rates after resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2018;199:940-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.064>
142. Zhao C, Tang K, Yang H *et al.* Bipolar vs. monopolar transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *J Endourol* 2016;30:5-12. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0410>
143. Sharma G, Sharma AP, Mavuduru RS *et al.* Safety and efficacy of bipolar vs. monopolar transurethral resection of bladder tumor: A systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2021;47:921-34. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03280-2>
144. Pearce S, Daneshmand S. Enhanced endoscopy in bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2018;19:84. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0833-9>
145. Zaak D, Karl A, Knuchel R *et al.* Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 2005;96:217-22. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05604.x>
146. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L *et al.* A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: A phase 3, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73; discussion. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.028>
147. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R *et al.* Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 2002;168:67-71. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64833-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64833-1)
148. Sfetsas K, Mitropoulos D. Reducing understaging of bladder cancer with the aid of photodynamic cystoscopy. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016;28:89-94. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.03.002>
149. Stenzl A, Burger M, Fradet Y *et al.* Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1907-14. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.148>
150. Burger M, Grossman HB, Droller 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;64:846-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>
151. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y *et al.* Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012;188:58-62. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.007>
152. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D *et al.* Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: Does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int* 2012;109:549-56. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10374.x>
153. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH *et al.* 'RealLife experience': Recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good-quality white light TURBT in new NMIBC — a prospective controlled study. *World J Urol* 2017;35:1871-7. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2077-6>
154. Gakis G, Fahmy O. Systematic review and meta-analysis on the impact of hexaminolevulinate- vs white-light-guided transurethral bladder tumor resection on progression in non-muscle-invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2016;2:293-300. <https://doi.org/10.3233/BLC-160060>
155. O'Brien T, Ray E, Chatterton K *et al.* Prospective randomized trial of hexaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumor (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs. conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013;112:1096-104. <https://doi.org/10.1111/bju.12355>
156. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S *et al.* The economics of bladder cancer: Costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol* 2014;66:253-62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.006>
157. Sievert KD, Amend B, Nagele U *et al.* Economic aspects of bladder cancer: What are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295-300. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0395-z>
158. Witjes JA, Babjuk M, Gontero P *et al.* Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: Evidence review and updated expert recommendations. *Eur Urol* 2014;66:863-71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.037>
159. Klaassen Z, Li K, Kassouf W *et al.* Contemporary cost-consequence analysis of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2017;11:173-81. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4568>
160. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* 2008;101:702-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07317.x>
161. Herr HW, Donat SM. Reduced bladder tumor recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2011;107:396-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09547.x>
162. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ *et al.* Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumor rate. *World J Urol* 2011;29:503-9. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0659-2>
163. Naselli A, Hurler R, Puppo P. The role of narrow-band imaging in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1523-8. <https://doi.org/10.1586/era.12.137>
164. Geavlete BF, Brânzea A, Checheri Tă IA *et al.* Carcinoma in situ of the urinary bladder — from pathology to narrow band imaging. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56:1069-76.
165. Naito S, Algaba F, Babjuk M *et al.* The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicenter, randomised trial of narrow band imaging-assisted transurethral resection of bladder tumor (TURBT) vs. conventional white light imaging-assisted TURBT in primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: Trial protocol and 1-year results. *Eur Urol* 2016;70:506-15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>
166. Kang W, Cui Z, Chen Q *et al.* Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:23880-90. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13054>
167. Ukai R, Kawashita E, Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. *J Urol* 2000;163:878-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67824-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67824-X)
168. Kawada T, Ebihara K, Suzuki T *et al.* A new technique for transurethral resection of bladder tumors: Rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997;157:2225-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64724-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64724-4)
169. Bach T, Muschter R, Herrmann TR *et al.* Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU Int* 2015;115:14-23. <https://doi.org/10.1111/bju.12664>
170. Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA *et al.* Holmium laser en-bloc resection vs. conventional transurethral resection of bladder tumors for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized clinical trial. *Eur Urol Focus* 2020. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.003>
171. Gakis G, Karl A, Bertz S *et al.* Transurethral en-bloc submucosal hydrodissection vs. conventional transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer (HYBRIDBLUE): A randomized, multicenter trial. *BJU Int* 2020;126:509-19. <https://doi.org/10.1111/bju.15150>

172. Yanagisawa T, Yorozu T, Miki J *et al.* Feasibility and accuracy of pathological diagnosis in en-bloc resection versus conventional transurethral resection of bladder tumor: Evaluation with pT1 sub-staging by 10 pathologists. *Histopathology* 2021;78:943-950. <https://doi.org/10.1111/his.14307>
173. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW *et al.* An international collaborative consensus statement on en-bloc resection of bladder tumor incorporating two systematic reviews, a two-round Delphi survey, and a consensus meeting. *Eur Urol* 2020;78:546-569. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.059>
174. Mori K, D'Andrea D, Enikeev DV *et al.* En bloc resection for non-muscle-invasive bladder cancer: Review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2020;30:41-7. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000697>
175. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999;162:74-6. <https://doi.org/10.1097/00005392-199907000-00018>
176. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A *et al.* Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24:2047-50. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0319>
177. Bishr M, Lattouf JB, Latour M *et al.* Tumor stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2014;8:E306-10. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1514>
178. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U *et al.* Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: A prospective, randomized clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185-90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.03.007>
179. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF *et al.* Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2018;73:925-33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.014>
180. Naselli A, Hurler R, Paparella S *et al.* Role of re-staging transurethral resection for T1 non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:558-67. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.011>
181. Herr HW. Restaging transurethral resection of high-risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2005;174:2134-7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000181799.81119.fc>
182. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C *et al.* Should intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment be administered to patients with T0 after repeat transurethral resection of bladder tumor in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer? *PLoS One* 2018;13:e0208267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208267>
183. Baltaci S, Bozlu M, Yildirim A *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-Guérin. *BJU Int* 2015;116:721-6. <https://doi.org/10.1111/bju.13102>
184. Krajewski W, Zdrojowy R, Dembowski J *et al.* The optimal timing of re-staging resection before introduction of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Int* 2019;102:60-8. <https://doi.org/10.1159/000491642>
185. Czech AK, Gronostaj K, Frydrych J *et al.* Identification of potential prognostic factors for absence of residual disease in the second resection of T1 bladder cancer. *Cent European J Urol* 2019;72:252-7. <https://doi.org/10.5173/cej.2019.19.08>
186. Gill TS, Das RK, Basu S *et al.* Predictive factors for residual tumor and tumor upstaging on relook transurethral resection of bladder tumor in non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Ann* 2014;6:305-8. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.140990>
187. Ayafi M, Amiri E, Shahrokhi Damavand R *et al.* Second transurethral resection of bladder tumor: Is it necessary in all T1 and/or high-grade tumors? *Urol J* 2019;16:152-6. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4670>
188. Dangi AD, Kumar RM, Kodiatte TA *et al.* Is there a role for second transurethral resection in pTa high-grade urothelial bladder cancer? *Cent European J Urol* 2018;71:287-94. <https://doi.org/10.5173/cej.2018.1683>
189. Gontero P, Sylvester R, Pisano F *et al.* The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large, multicenter cohort of patients with T1 high-grade/grade 3 bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin. *BJU Int* 2016;118:44-52. <https://doi.org/10.1111/bju.13354>
190. Taoka R, Matsuoka Y, Kohashiguchi K *et al.* Impact of second transurethral resection on recurrence in patients with high-grade Ta bladder cancer. *Int J Urol* 2020;27:1130-5. <https://doi.org/10.1111/iju.14372>
191. Mastroianni R, Brasseti A, Krajewski W *et al.* Assessing the impact of the absence of detrusor muscle in Ta low-grade urothelial carcinoma of the bladder on recurrence-free survival. *Eur Urol Focus* 2020;6:S2405-456930220-0. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.08.007>
192. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M *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;35:267-71. <https://doi.org/10.1159/000019859>
193. Hara T, Takahashi M, Gondo 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;16:293-8. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02241.x>
194. Lerner SP, Shen S. Pathologic assessment and clinical significance of prostatic involvement by transitional cell carcinoma and prostate cancer. *Urol Oncol* 2008;26:481-5. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.03.002>
195. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2009;27:352-7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.12.010>
196. Herr HW. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:1099-102. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.1099>
197. Grabstald H. Prostatic biopsy in selected patients with carcinoma in situ of the bladder: Preliminary report. *J Urol* 1984;132:1117-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50055-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50055-5)
198. Bretton PR, Herr HW, Whitmore WF *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol* 1989;141:853-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)41031-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)41031-7)
199. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR *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-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:118-25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029>
200. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E *et al.* Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48:760-3. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.05.021>
201. Brant A, Daniels M, Chappidi MR *et al.* Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:2683-9. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02673-2>
202. Solsona E, Iborra I, Ricos JV *et al.* The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol* 1995;154:1710-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66762-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66762-4)
203. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S *et al.* An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol* 1993;149:318-21. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2006.05.059>
204. Palou J, Baniel J, Klotz L *et al.* Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;69:50-61. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2006.05.059>
205. Orihuela E, Herr HW, Whitmore WF. Conservative treatment of superficial transitional cell carcinoma of prostatic urethra with intravesical BCG. *Urology* 1989;34:231-7. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(89\)90314-2](https://doi.org/10.1016/0090-4295(89)90314-2)
206. Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Pérez J *et al.* Intravesical instillations with bacillus Calmette-Guérin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006;49:834-8; discussion 8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.019>
207. Wishnow KI, Ro JY. Importance of early treatment of transitional cell carcinoma of prostatic ducts. *Urology* 1988;32:11-2. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(88\)90444-X](https://doi.org/10.1016/0090-4295(88)90444-X)
208. Brausi M, Collette L, Kurth K *et al.* Variability in the recurrence rate at first followup cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-31. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00068-4)
209. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM *et al.* Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiopeta in cauterized bladder. *J Urol* 1989;142:1589-93. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)39174-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39174-7)
210. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM *et al.* The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: A further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996;155:1233-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66226-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66226-8)
211. Solsona E, Iborra I, Ricos JV *et al.* Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low-risk superficial bladder cancer: Short and long-term followup. *J Urol* 1999;161:1120-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)61606-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)61606-9)
212. De Nunzio C, Carbone A, Albinini S *et al.* Long-term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Prospective, single-center, randomized trial. *World J Urol* 2011;29:517-21. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0691-2>
213. Barghi MR, Rahmani MR, Hosseini Moghaddam SM *et al.* Immediate intravesical instillation of mitomycin C after transurethral resection of bladder tumor in patients with low-risk superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J* 2006;3:220-4.
214. El-Ghobashy S, El-Leithy TR, Roshdy MM *et al.* Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low-risk superficial bladder cancer: Short- and long-term followup. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19:121-6.
215. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F *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;149:749-52. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36198-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36198-0)

216. Ali-El-Dein B, Nabeh A, El-Baz M *et al.* Single-dose vs. multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumors: A prospective, randomized controlled study. *Br J Urol* 1997;79:731-5. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1997.00142.x>
217. Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M *et al.* Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon- α after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter study — Finnbladder III long-term results. *J Urol* 2002;168:981-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64556-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64556-9)
218. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S *et al.* A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008;179:101-5; discussion 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.166>
219. Okamura K, Ono Y, Kinukawa T *et al.* Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer* 2002;94:2363-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.10496>
220. Miki T, Nonomura N, Kojima Y *et al.* [A randomized study on intravesical pirarubicin (THP) chemoprophylaxis of recurrence after transurethral resection of superficial bladder cancer]. *Hinyokika Kyo* 1997;43:907-12.
221. Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. The effect of intravesical thiotepa on tumor recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term followup of a Medical Research Council randomized trial. *Br J Urol* 1994;73:632-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1994.tb07547.x>
222. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP *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;319:1880-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4657>
223. Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F *et al.* Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomized, multicenter study. *Eur Urol* 2009;55:773-80. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2009.01.006>
224. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90, quiz 435. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2>
225. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J *et al.* Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013;64:421-30. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.06.009>
226. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR *et al.* Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:477-84. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0060>
227. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmgang S *et al.* Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016;69:231-44. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2015.07.018>
228. Bosschietter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T *et al.* Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, multicenter, randomized study in 2243 patients. *Eur Urol* 2018;73:226-32. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2017.06.038>
229. Bosschietter J, Nieuwenhuijzen JA, Vis AN *et al.* An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol* 2018;36:400.e7-14. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.05.026>
230. Bosschietter J, van Moorselaar RJA, Nieuwenhuijzen JA. An immediate, single instillation of mitomycin C in non-muscle invasive bladder cancer: Can we define which patients do and do not benefit? *Transl Androl Urol* 2019;S346-7. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.03.08>
231. Elsayy AA, El-Asmy AM, Bazeed MA *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.e9-18. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.019>
232. Oosterlinck W, Decostecker K. An immediate intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in all prognostic risk groups with non-muscle-invasive bladder cancers. *Transl Androl Urol* 2018;7:S706-9. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.07>
233. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P *et al.* Factors explaining recurrence in patients undergoing chemioimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2002;42:167-74. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(02\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(02)00260-9)
234. Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG *et al.* Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:984-91. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2007.12.033>
235. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T *et al.* Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017;119:276-82. <https://doi.org/10.1111/bju.13599>
236. Mahran A, Bukavina L, Mishra K *et al.* Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol* 2018;25:9579-84.
237. Zhou Z, Zhao S, Lu Y *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;37:1075-84. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02628-7>
238. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A *et al.* A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004;171:153-7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000100386.07370.0a>
239. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H *et al.* Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:1123-29. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2007.02.063>
240. Matsumura Y, Akaza H, Isaka S *et al.* The 4th study of prophylactic intravesical chemotherapy with adriamycin in the treatment of superficial bladder cancer: The experience of the Japanese Urological Cancer Research Group for Adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30 Suppl:S10-4. <https://doi.org/10.1007/BF00686934>
241. Naya Y, Mikami K, Takaha N *et al.* Randomized study of intravesical pirarubicin chemotherapy with low and intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparison of a single immediate postoperative intravesical instillation with short-term adjuvant intravesical instillations after transurethral resection. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12740. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012740>
242. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A *et al.* A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004;171:153-7. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000100386.07370.0a>
243. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H *et al.* Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:1123-29. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2007.02.063>
244. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y *et al.* A randomized study of short- vs. long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. Nagoya University Urological Oncology Group. *Eur Urol* 1998;33:285-8; discussion 9. <https://doi.org/10.1159/000019581>
245. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM *et al.* The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: A further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996;155:1233-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66226-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66226-8)
246. Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B *et al.* Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: A meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2000;53:676-80. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00203-6)
247. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. 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;53:709-19. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2008.01.015>
248. Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA *et al.* Systematic review on the utilization of maintenance intravesical chemotherapy in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2018;4:512-21. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.019>
249. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin vs. mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64043-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64043-8)
250. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ *et al.* Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:766-73. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2009.12.024>
251. Shelley MD, Wilt TJ, Court J *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-90. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04655.x>
252. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE *et al.* An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C vs. bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2009.04.038>

253. Schmidt S, Kunath F, Coles B *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guérin vs. mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:Cd011935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011935.pub2>
254. Lamm DL, Persad R, Colombel M *et al.* Maintenance bacillus Calmette-Guérin: The standard of care for the prophylaxis and management of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2010;9:715-34. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2010.08.005>
255. Peyton CC, Chipollini J, Azizi M *et al.* Updates on the use of intravesical therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: How, when, and what. *World J Urol* 2019;37:2017-29. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2591-1>
256. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL *et al.* Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high-risk superficial bladder cancer: A prospective randomized study. *J Urol* 2003;170:777-82. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000080568.91703.18>
257. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurlioli A *et al.* Sequential BCG and electromotive mitomycin vs. BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:43-51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70472-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70472-1)
258. Gan C, Amery S, Chatterton K *et al.* Sequential bacillus Calmette-Guérin/electromotive drug administration of mitomycin C as the standard intravesical regimen in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: 2-year outcomes. *J Urol* 2016;195:1697-703. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.103>
259. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A *et al.* Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4270-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.089>
260. Colombo R, Salonia A, Leib Z *et al.* Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 2011;107:912-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09654.x>
261. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M *et al.* Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046-52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.006>
262. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58737-6)
263. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985;134:40-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)46972-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)46972-2)
264. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF *et al.* Experience with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985;25:119-23. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(85\)90525-4](https://doi.org/10.1016/0090-4295(85)90525-4)
265. Nseyo UO, Lamm DL. Immunotherapy of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:342-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2388\(199709/10\)13:5<342::AID-SUSU8-3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2388(199709/10)13:5<342::AID-SUSU8-3.0.CO;2-D)
266. Krege S, Giani G, Meyer R *et al.* A randomized, multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guérin. Participating clinics. *J Urol* 1996;156:962-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65673-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65673-8)
267. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A *et al.* Intravesical bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: Results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol* 1993;149:744-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)36197-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)36197-9)
268. Herr HW. Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors. *Urol Clin North Am* 1991;18:525-8. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00346-3](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00346-3)
269. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Metaanalytic reevaluation. *Am J Clin Oncol* 2003;26:402-7. <https://doi.org/10.1097/01.COC.0000026911.98171.C6>
270. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64273-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64273-5)
271. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin vs. mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-6; discussion 6-7. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2003.11.049>
272. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA *et al.* Bacillus Calmette-Guérin vs. 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;174:86-92. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c>
273. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA *et al.* Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1450-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.9.1450>
274. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr. *et al.* Effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 1983;51:1323-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830401\)51:7<1323::AID-CNCR2820510724>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830401)51:7<1323::AID-CNCR2820510724>3.0.CO;2-2)
275. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD *et al.* Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000;163:1124-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67707-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67707-5)
276. Oddens J, Brausi M, Sylvester R *et al.* Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose vs. full dose and 1 year vs. 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-72. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>
277. Martínez-Piñero JA, Flores N, Isorna S *et al.* Long-term followup of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671-80. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.02722.x>
278. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M *et al.* Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations vs. reduced number and standard dose of BCG instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised phase 3 clinical trial "NIMBUS." *Eur Urol* 2020;78:690-8. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(19\)30690-6](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(19)30690-6)
279. Boehm BE, Cornell JE, Wang H *et al.* Efficacy of bacillus Calmette-Guérin strains for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 2017;198:503-10. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.086>
280. D'Andrea D, Soria F, Abufaraj M *et al.* Comparative effectiveness of intravesical BCG-Tice and BCG-Moreau in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Clinical Genitourin Cancer* 2020;18:20-5.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.10.021>
281. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C *et al.* Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* 2014;66:677-88. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.061>
282. Sengikur A, Ito M, Miyazaki Y *et al.* A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught strain for non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;190:50-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.084>
283. Vejt PJ, Witjes JA, Witjes WPJ *et al.* Original articles: Bladder cancer: A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guérin Tice and bacillus Calmette-Guérin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995;153:929-33. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)67606-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)67606-7)
284. Witjes JA, Dalbagni G, Karnes RJ *et al.* The efficacy of BCG TICE and BCG Connaught in a cohort of 2099 patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2016;34:484.e19-25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.033>
285. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W *et al.* Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group phase 3 trial. *Eur Urol* 2003;44:429-34. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00357-9](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00357-9)
286. Poletajew S, Krajewski W, Adamowicz J *et al.* A systematic review of preventive and therapeutic options for symptoms of cystitis in patients with bladder cancer receiving intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Anticancer Drugs* 2019;30:517-22. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000775>
287. Mathes J, Todenhofer T. Managing toxicity of intravesical therapy. *Eur Urol Focus* 2018;4:464-7. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.009>
288. Lamm DL, Van Der Meijden APM, Morales A *et al.* Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37316-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37316-0)
289. Colombel M, Saint F, Chopin D *et al.* The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guérin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.104>
290. van der Meijden AP, Brausi M, Zambon V *et al.* Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid for intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: A European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group randomized phase 3 trial. *J Urol* 2001;166:476-81. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65966-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65966-6)
291. Griffin JG, Holzbeierlein J. Side effects of perioperative intravesical treatment and treatment strategies for these side effects. *Urol Clin North Am* 2013;40:197-210. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.01.005>
292. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B *et al.* BCG intravesical instillations: Recommendations for side-effects management. *Eur Urol* 2000;37 Suppl 1:33-6. <https://doi.org/10.1159/000052381>
293. Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006;175:2004-10. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00264-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00264-3)
294. Witjes JA, Palou J, Soloway M *et al.* Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008;7:667-74. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2008.08.001>
295. Hemdan T, Johansson R, Johnson S *et al.* 5-year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon-alpha2b in patients with T1 bladder cancer. *J Urol* 2014;191:1244-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.11.005>

296. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706-8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062605.92268.c6>
297. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H *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;27:155-9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.11.033>
298. Solsona E, Iborra I, Dumont R *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;164:685-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67281-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67281-3)
299. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high-risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65756-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65756-4)
300. Jäger W, Thomas C, Haag S *et al.* Early vs. delayed radical cystectomy for high-risk carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int* 2011;108:E284-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09980.x>
301. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM *et al.* Keynote 057: Phase 2 trial of pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG). *J Clin Oncol* 2019;37:350. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.350
302. Boorjian SA, Alemezaffar M, Konety BR *et al.* Intravesical nadofaragene firdenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: A single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 2021;22:107-17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.01.027>
303. Steinberg G, Bahnsen R, Brosnan S *et al.* Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guérin-refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67799-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67799-3)
304. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-42. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.010>
305. Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM *et al.* Long-term clinical outcomes of a phase 1 trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology* 2010;75:134-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.112>
306. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2013;189:834-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.068>
307. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J *et al.* Phase 1 trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2002;20:3193-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02.066>
308. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA *et al.* SWOG S0353: Phase 2 trial of intravesical gemcitabine in patients with non-muscle-invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2013;190:1200-4. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.031>
309. Morales A, Herr H, Steinberg G *et al.* Efficacy and safety of MCNA in patients with non-muscle-invasive bladder cancer at high-risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2015;193:1135-43. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.109>
310. McKiernan JM, Holder DD, Ghandour RA *et al.* Phase 2 trial of intravesical nanoparticle albumin bound paclitaxel for the treatment of non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder after bacillus Calmette-Guérin treatment failure. *J Urol* 2014;192:1633-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.084>
311. Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese 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-year followup outcomes. *BMC Cancer* 2018;18:1224. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5134-7>
312. Juvet T, Mari A, Lajkosz K *et al.* Sequential administration of bacillus Calmette-Guérin (BCG) and electro-motive drug administration (EMDA) of mitomycin C (MMC) for the treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure. *Urol Oncol* 2020;38:850.e9-15. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000959.01>
313. Tan WS, Panchal A, Buckley L *et al.* Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect vs. a second course of bacillus Calmette-Guérin or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer following induction or maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy (HYMN): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Eur Urol* 2019;75:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.005>
314. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM *et al.* Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32:35.e15-9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.01.009>
315. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA *et al.* Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel for the salvage treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2015;1:65-72. <https://doi.org/10.3233/BLC-150008>
316. Milbar N, Kates M, Chappidi MR *et al.* Oncological outcomes of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017;3:293-303. <https://doi.org/10.3233/BLC-170126>
317. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N *et al.* Multi-institution evaluation of sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2020;203:902-9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000688>
318. Breyer BN, Whitson JM, Carroll PR *et al.* Sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy regimen in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol Sem Orig Invest* 2010;28:510-4. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.11.019>
319. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I *et al.* Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2016;117:456-62. <https://doi.org/10.1111/bju.13088>
320. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter, phase 2 trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2005.11.026>
321. Gallagher BL, Joudi FN, Maymi JL *et al.* Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008;71:297-301. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.09.050>
322. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ *et al.* Randomized phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab vs. paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: Results of > 2 years of followup. *Ann Oncol* 2019;30:970-976. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz127>
323. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ *et al.* Intravesical rAd-IFN /Syn3 for patients with high-grade, bacillus Calmette-Guérin-refractory or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: A phase 2 randomized study. *J Clin Oncol* 2017;35:3410-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3064>
324. Dickstein R, Wu N, Cowan B *et al.* LBA27 phase 3 study of vicinium in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Initial results. *J Urol* 2018;199:e1167. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.099>
325. Chamie K, Lee JH, Rock A *et al.* Preliminary phase 2 clinical results of IL-15R α Fc superagonist N-803 with BCG in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) patients. *J Clin Oncol* 2019;37:4561. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4561
326. Meng MV, Gschwend JE, Shore N *et al.* Emerging immunotherapy options for bacillus Calmette-Guérin unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2019;202:1111-9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000297>
327. Kamat AM, Shore N, Hahn N *et al.* KEYNOTE-676: Phase 3 study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. *Fut Oncol* 2020;16:507-16. <https://doi.org/10.2217/fo-2019-0817>
328. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG *et al.* Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: An alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006;24:2318-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8149>
329. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH *et al.* Long-term outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* 2017;71:952-60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020>
330. Chehroudi AC, Black PC. Emerging intravesical therapies for the management of bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Charting a path forward. *Can Urol Assoc J* 2020;14:204-13. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6101>
331. Ourfali S, Ohannessian R, Fassi-Fehri H *et al.* Recurrence rate and cost consequence of the shortage of bacillus Calmette-Guérin Connaught strain for bladder cancer patients. *Eur Urol Focus* 2021;7:111-6. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.04.002>
332. Davies BJ, Hwang TJ, Kesselheim AS. Ensuring access to injectable generic drugs — the case of intravesical BCG for bladder cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1401-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1615697>
333. Chou R, Selph S, Buckley DI *et al.* Intravesical therapy for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197:1189-99. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.12.090>
334. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: A systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010;36:195-205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.12.005>
335. Koch GE, Luckenbaugh AN, Chang SS. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Selecting the appropriate patient for timely cystectomy. *Urology* 2021;147:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.05.023>
336. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early vs. deferred cystectomy in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009;27:347-51. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0402-4>
337. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R *et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666>
338. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA *et al.* Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity, and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010;184:1296-300. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.007>

339. Klaassen Z, Kamat AM, Kassouf W *et al.* Treatment strategy for newly diagnosed T1 high-grade bladder urothelial carcinoma: New insights and updated recommendations. *Eur Urol* 2018;74:597-608. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.024>
340. Catto JWF, Gordon K, Collinson M *et al.* Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study. *J Clin Oncol* 2020;Jco2001665.
341. Halling KC, King W, Sokolova IA *et al.* A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164:1768-75. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67104-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67104-2)
342. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR *et al.* Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: A 10-year followup. *J Urol* 1992;147:1020-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37452-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37452-9)
343. Mariappan P, Smith G. A surveillance schedule for G1T0 bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol* 2005;173:1108-11. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000149163.08521.69>
344. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J *et al.* Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: Prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164:1183-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67137-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67137-6)
345. Lin N, Wu YP, Lin YZ *et al.* Risk factors for upper tract urothelial recurrence following local excision of bladder cancer. *Cancer Med* 2018;7:4098-103. <https://doi.org/10.1002/cam4.1642>
346. Golabeski T, Palou J, Rodriguez O *et al.* Long-term bladder and upper urinary tract followup recurrence and progression rates of G1-2 non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2017;100:145-50. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2016.07.063>
347. Brummelhuis ISG, Witjes JA, Messing EM. The conundrum of recurrent low-grade tumors: To treat or to observe? *Curr Opin Urol* 2018;28:557-62. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000550>
348. Green DA, Rink M, Cha EK *et al.* Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle. *BJU Int* 2013;111:E78-84. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11454.x>
349. Donat SM, North A, Dalbagni G *et al.* Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 2004;171:636-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000103100.22951.5e>
350. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low-grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007;178:1201-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.148>
351. Kassouf W, Traboulsi SL, Schmitz-Drager B *et al.* Followup in non-muscle-invasive bladder cancer — International Bladder Cancer Network recommendations. *Urol Oncol* 2016;34:460-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.028>
352. Marq G, Henon F, Ouzaid I *et al.* Active surveillance for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8:54-60. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.20>

Correspondance: Dr Wassim Kassouf, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Qc), Canada; wassim.kassouf@mhuc.mcgill.ca

